



HAL
open science

Caractéristiques cliniques et radiologiques des hémorragies sous-arachnoïdiennes aiguës primaires de la convexité dans une cohorte de patients atteints d'angiopathie amyloïde probable, possible ou suspectée

Vincenzo Autieri

► To cite this version:

Vincenzo Autieri. Caractéristiques cliniques et radiologiques des hémorragies sous-arachnoïdiennes aiguës primaires de la convexité dans une cohorte de patients atteints d'angiopathie amyloïde probable, possible ou suspectée. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03467811

HAL Id: dumas-03467811

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03467811>

Submitted on 6 Dec 2021

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Par
Vincenzo AUTIERI

le 13/09/2021

TITRE

Caractéristiques cliniques et radiologiques
des hémorragies sous-arachnoïdiennes aiguës primaires de la convexité
dans une cohorte de patients atteints d'angiopathie amyloïde
probable, possible ou suspectée

Directeur de thèse : Dr Dimitri Renard

JURY

Président : Pr Hubert Blain

Assesseurs :

Pr Nicolas Menjot de Champfleur

Dr Dimitri Renard

Remerciements

Pour la réalisation de ce travail de thèse je souhaite remercier Dr Dimitri Renard pour la possibilité qu'il m'a donné de participer à un projet stimulant qui va exactement dans la direction qui je souhaite donner à ma carrière, de cadrer mes impulsivités créatives mais non scientifiques, de m'avoir poussé au-delà de mes grandes limites, d'être une personne comme j'en voudrais connaître au long de toute ma vie professionnelle et personnelle.

Je remercie Professeur Hubert Blain pour son soutien et sa bienveillance vers mes projets. Je remercie Dr Isabelle Mourant, Dr Nicolas Gaillard et Pr Nicolas Menjot pour m'avoir accueilli et aidé lors de mes recherches dans leur service.

Je remercie ma famille pour m'avoir toujours soutenu, et de résister aux difficultés d'avoir un fils parti loin.

Je remercie les vieux amis et les nouveaux que j'ai rencontré lors de mon parcours.

Je remercie ma compagne pour sa « force sensible » capable de tout, sans laquelle je ne serai pas la personne que je suis fier d'être.

Sommaire

Liste des tableaux	4
Liste des figures.....	5
Abréviations.....	6
Introduction.....	7
Première partie : état des connaissances	8
L'angiopathie amyloïde cérébrale.....	9
Une cause d'hémorragie intracérébrale	9
Une maladie des petites artères sporadique	10
Définition.....	11
Brève histoire de l'angiopathie amyloïde	11
Épidémiologie	13
Physiopathologie et histopathologie.....	16
Protéomique	17
Anatomie pathologique.....	20
Clinique de l'angiopathie amyloïde cérébrale	23
L'hémorragie intracérébrale symptomatique.....	23
<i>Transient focal neurologic episode (TFNE)</i>	24
Troubles neurocognitifs induits par l'angiopathie amyloïde	27

Forme inflammatoire de l'angiopathie amyloïde.....	27
Prise en charge de l'angiopathie amyloïde.....	30
Neuro-imagerie de l'angiopathie amyloïde.....	32
L'angiopathie amyloïde à l'IRM.....	33
Infarctus sous-corticaux récents de petite taille.....	34
Lacunes de possible origine vasculaire.....	34
Hypersignaux de la substance blanche de possible origine vasculaire	35
Espaces périvasculaires	36
Microsaignements cérébraux.....	38
Hémorragie sous-arachnoïdienne de la convexité (HSAc).....	39
Hémosidérose superficielle (HSs)	40
Critères de Boston classiques et modifiés.....	41
Imagerie moléculaire de l'amyloïde vasculaire <i>en vivo</i>	42
Seconde partie : travail de recherche	44
Abstract.....	45
Présentation de l'étude	46
Objectifs de l'étude	46
Patients et méthode	47
Résultats	51

Discussion	60
Conclusion	69
Bibliographie	72

Liste des tableaux

Tableau 1 : Formes de MPV de faible ou très faible prévalence.	10
Tableau 2 : Critères cliniques publiés pour l'identification des TFNE.	26
Tableau 3 : Critères de Boston modifiés.	42
Tableau 4 : Scores de multifocalité de l'HSAC et de l'HSs.	49
Tableau 5 : Score de Fazekas décomposé	49
Tableau 6 : Démographie et anamnèse.	51
Tableau 7 : Paramètres cliniques des TFNE étudiés.	52
Tableau 8 : Détails de l'intervention pharmacologique après un TFNE.	54
Tableau 9 : HSAC et distribution sur les sillons de la cohorte.	56
Tableau 10 : Les autres manifestations hémorragiques de l'AAC.	56
Tableau 11 : IRM disponibles pour les patients de la cohorte.	57
Tableau 12 : Analyse univariée.	59
Tableau 13 : Analyse multivariée	60

Liste des figures

Figure 1 : « Un type particulier d'angiopathie sénile »	12
Figure 2 : AAC dans des artérioles corticales	21
Figure 3 : Parcours amyloïdogénique de l'AAP d'après Gatti et al	22
Figure 4 : Possibles mécanismes des TFNE d'après Smith et al	25
Figure 5 : Forme inflammatoire d'angiopathie amyloïde	29
Figure 6 : STRIVE	33
Figure 7 : Score de Fazekas	37
Figure 8 : Score de Multifocalité	41
Figure 9 : Patient de la cohorte avec HSAC	66

Abréviations

AAC : angiopathie amyloïde cérébrale

AAP : antiagrégant plaquettaire

ADC : *Apparent Diffusion Coefficient*

AIT : accident ischémique transitoire

APO E : Apolipoprotéine E

APP : *Amyloid β precursor protein*

CSD : *Cortical Spreading Depression*

DWI : *Diffusion-Weighted Imaging*

FA : fibrillation auriculaire

FLAIR : *Fluid-Attenuated Inversion Recovery*

GRE (ou T2*): *Gradient Recalled echo*

HIC : hémorragie intracérébrale

HSAc : hémorragie sous-arachnoïdienne de la convexité

HSs : hémorragie superficielle

HTA : hypertension artérielle

LCR : liquide céphalorachidien

MA : maladie d'Alzheimer

MPV : maladie des petits vaisseaux

SWI : *susceptibility-weighted imaging*

TCA : Temps de céphaline activée

TFNE : *Transient neurologic focal episode*

TP : Taux de Prothrombine

Introduction

La microangiopathie a longtemps été mal connue et sous-diagnostiquée. On sait désormais que cette maladie neurologique est très fréquente dans la population vieillissante et qu'elle contribue de façon déterminante à la survenue des accidents vasculaires cérébraux, des troubles neurocognitifs chroniques (1) et de la fragilité chez les personnes âgées (2).

Parmi les différentes formes de microangiopathie, l'angiopathie amyloïde cérébrale (AAC) fait l'objet, depuis les années 1990, d'un intérêt croissant. Sur Pubmed, le nombre de publications présentant le mot clé « *amyloid angiopathy* » a quadruplé au cours des deux dernières décennies, passant de 70 en l'an 2000 à 267 en 2020.

Compte tenu du vieillissement de la population et de l'augmentation de la prévalence de cette maladie avec l'âge, connaître et reconnaître les caractéristiques clinico-radiologiques de l'AAC est un enjeu important pour dépister et identifier les patients les plus à risque de complications liées à l'évolution naturelle de la maladie.

Cette thèse se compose de deux parties : une première partie bibliographique qui décrit l'état des connaissances sur l'angiopathie amyloïde cérébrale ; une seconde partie qui fait part d'une étude de recherche dont l'objectif est de caractériser, de la manière la plus détaillée possible, l'une des manifestations les plus importantes de l'AAC : l'hémorragie sous-arachnoïdienne de la convexité (HSAC) (3). En effet, l'HSAC est le facteur prédictif le plus important de l'évolution de l'AAC vers une hémorragie intracérébrale sévère dont le risque de mortalité est élevé et le pronostic fonctionnel très défavorable (4).

Première partie : état des connaissances

L'angiopathie amyloïde cérébrale

Une cause d'hémorragie intracérébrale

L'accident vasculaire cérébrale (AVC) est défini par l'OMS comme une condition médicale caractérisée par l'obstruction ou la rupture d'un vaisseau sanguin intracrânien (artériel ou veineux) apparaissant brutalement et pouvant causer un déficit neurologique, focal ou global, du fait de la dysfonction du parenchyme cérébral, pouvant être d'étiologie ischémique, hypoxique ou hémorragique, sans apparente cause non vasculaire (5).

Les hémorragies intracérébrales (HIC) sont des extravasations de sang dans la boîte crânienne. On les considère comme des AVC lorsqu'elles ont lieu hors contexte traumatique ou tumoral. La collection du sang dans la cavité néoformée par l'hémorragie est appelée hématome. On fait la distinction entre le processus « actif » de l'hémorragie et la lésion « passive » que constitue l'hématome. Les hématomes sont classifiés selon leur localisation anatomique en hématomes intra-encéphaliques (correspondant à des saignements intra-parenchymateux et/ou intraventriculaires), et en hématomes sous-arachnoïdiens, épiduraux et sous-duraux (6). Les hématomes intra-encéphaliques peuvent eux-mêmes être subdivisés, en fonction de leur localisation, en hématomes supratentoriels (hématomes intracérébraux) ou infratentoriels (hématomes intracérébelleux). Les hématomes intracérébraux spontanés peuvent être « profonds » (s'ils sont localisés au niveau des ganglions de la base et de la substance blanche profonde) ou « lobaires » (s'ils sont localisés dans les lobes temporaux, pariétaux, occipitaux ou frontaux ou en région juxta-corticale). Les hémorragies des leptoméninges regroupent les hémorragies épidurales, les hémorragies sous-durales (principalement d'origine traumatique, malformative ou néoplasique) et les hémorragies sous-arachnoïdiennes (HSA). Ces dernières sont d'étiologie principalement traumatique. Si elles sont non traumatiques, c'est principalement par rupture d'anévrisme sous-arachnoïdien (85 % des cas). Les 15 % restantes sont liées à des dissections, à des malformations, à des néoplasies (comme l'épendymome) ou à l'angiopathie amyloïde (7). Une HSA liée à l'AAC

est appelée HSA de la convexité (HSAc) du fait de sa localisation qui épargne la base du cerveau (contrairement à l’HSA anévrismale, HSAa).

Une maladie des petites artères sporadique

L’AAC fait partie des microangiopathies ou « maladies des petites vaisseaux » (MPV). Ces pathologies comprennent également la microangiopathie hypertensive et d’autres microangiopathies inflammatoires et héréditaires qui sont reportées dans le tableau 1 (8). Elles touchent des structures vasculaires de taille comprise entre 5 µm et 2 mm (petites artères, artérioles, capillaires dans le parenchyme et dans la leptoméninge) (9,10).

MPV génétique
– <i>Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy</i> (CADASIL)
– <i>Cerebral autosomal recessive arteriopathy subcortical infarcts and leukoencephalopathy</i> (CARASIL)
– <i>Mitochondrial encephalomyopathy lactic acidosis and stroke-like episodes</i> (MELAS)
– Maladie de Fabry
– MPV liée à une mutation de gène du collagène de type IV (COL4A1/COLA2)
– Mutations du gène TREX1 : <i>retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy</i>
– AAC génétique (variante flamande, italienne, islandaise et autres)
MPV dysimmunitaire
– vascularite primaire du système nerveux centrale
– vascularite secondaire du système nerveux centrale
– Lupus érythémateux systémique
– Vascularite associée au syndrome de Gougerot-Sjögren
– Neuro-Behçet
MPV infectieuse
– Neurosyphilis
– Virale : varicella-zoster virus, cytomégalovirus, virus hépatite B et C, VIH
– Mycotique
– Schistosomiase
– Paludisme cérébral

Tableau 1 : Formes de MPV de faible ou très faible prévalence.

La microangiopathie hypertensive (ou microangiopathie liée aux facteurs de risque cardiovasculaire que sont l’hypertension artérielle (HTA), le diabète sucré, le tabagisme,

le syndrome d'apnée du sommeil, la maladie rénale chronique, la pathologie athéromateuse) est caractérisée par un processus non-amyloïde qui entraîne des lésions microscopiques de type lipohyalinose, artériosclérose ou nécrose fibrinoïde (11). L'HTA est le facteur de risque le plus fréquemment associé aux hématomes profonds (12).

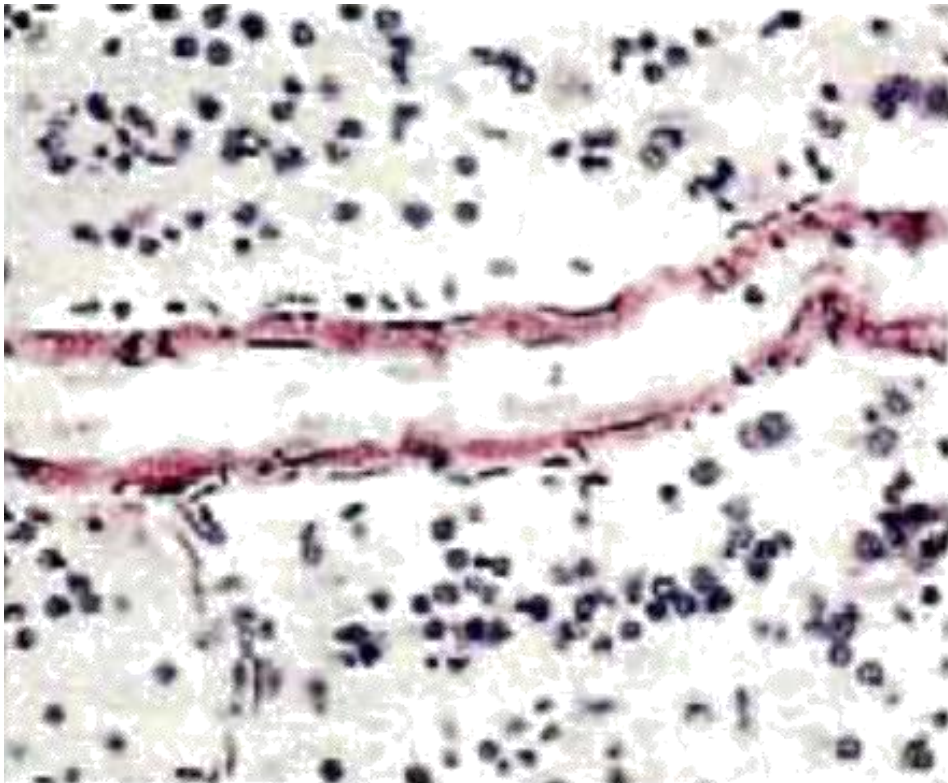
Pour le moment il n'y a pas de traitement spécifique ni pour les formes sporadiques, ni pour les formes génétiques (à part la supplémentation enzymatique dans la maladie de Fabry). La seule prise en charge proposée et réalisable est la prévention primaire et secondaire des facteurs de risque cardiovasculaire notamment l'HTA.

Définition

L'angiopathie amyloïde cérébrale est une microangiopathie cérébrale, neuro-vasculo-dégénérative, caractérisée par un dépôt progressif de protéine β -amyloïde dans la media et l'adventice des petits et moyens vaisseaux corticaux, des leptoméninges et de la jonction grise-blanche (13).

Brève histoire de l'angiopathie amyloïde

Dès 1907, Alois Alzheimer observa des dépôts d' « une substance particulière et difficile à colorer » dans les vaisseaux intracrâniens d'une femme de 51 ans (14). Gustav Oppenheim, en 1909, découvrit de la nécrose à proximité d'un vaisseau endommagé par une substance « hyaline » (d'aspect vitreux et homogène) (15). En 1927, Divry identifia la nature amyloïde des dépôts vasculaires et des « plaques séniles » de la maladie d'Alzheimer (MA) (16). En 1938, Scholz décrivit la « *drusige entartung* », la dégénération liée aux plaques (17). Morel, en 1950, nomma « angiopathie dyshorique » (du grec antique ὄρος : frontière) ce qu'il vit au microscope car il pensait que le dépôt protéique provenait d'« au-delà » de la barrière hématoencéphalique donc du flux sanguin (18).



Cas 12. — Femme de 91 ans. Fort grossissement.

Angiopathie congophile.

Épaississement régulier de la paroi de l'artériole perforante, avec raréfaction des noyaux des fibres musculaires lisses. Présence de noyaux adventiciels et de noyaux endothéliaux. Élargissement uniforme du calibre de l'artériole. Absence de réaction parenchymateuse.

Figure 1 : photo et didascalie d'une lame du tissu cérébral d'une patiente figurant dans l'étude de Pantelakis « Un type particulier d'angiopathie sénile du système nerveux central : l'angiopathie congophile ». *Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie*, 1954.

Enfin, Stefanos Pantelakis, un anatomopathologiste suisse, observa, en 1954, au sujet de ce qu'il appelait « angiopathie congophile », qu'elle avait une prédilection pour les régions postérieures du cerveau (surtout le lobe occipital), que l'atteinte portait sur les petites artérioles et les capillaires des leptoméninges et du cortex cérébral, sans entraîner d'atteinte du parenchyme ni des artérioles de la substance blanche associée, qu'elle était fortement associée au vieillissement et aux troubles cognitifs, mais qu'elle n'avait pas d'association avec d'autres artériopathies comme l'artériosclérose et l'encéphalopathie hypertensive (localisée au niveau de la substance blanche profonde et des ganglions de la base). Il avait aussi fait l'hypothèse d'une origine cérébrale des dépôts et de l'absence de lien avec l'amyloïde systémique (19).

Depuis, les connaissances scientifiques sur l'AAC ont beaucoup progressé, en particulier sur le diagnostic « *in vivo* » qu'il est désormais possible de faire avec des techniques d'imagerie. On comprend mieux les manifestations cliniques de cette maladie depuis la révolution des séquences paramagnétiques dans l'imagerie par résonance magnétique. Elles ont amélioré l'identification radiologique de l'AAC, grâce à la sensibilité accrue des modifications de signal données par les dépôts d'hémosidérine (riche en fer).

Épidémiologie

Les MPV sont 6 à 10 fois plus fréquentes que les accidents vasculaires cérébraux (AVC) (20). Leur prévalence augmente avec l'âge : la proportion de patients présentant des lésions de la substance blanche, qui sont l'une de leurs manifestations, passe de 5 % chez les personnes 50 ans à 100 % chez celles de 90 ans (21).

L'AAC, spécifiquement, a un lien direct avec le vieillissement (22) : la majorité des patients atteints ont plus de 70 ans et elle est rare avant la cinquantaine (23). Elle a une prévalence élevée mais difficile à estimer : 60 % des patients avec des troubles cognitifs majeurs et 30 % des patients sains présentent des lésions histologiques typiques (24). Leary et Saver ont montré, sur un échantillon de personnes de 44 à 79 ans issu de la population générale, que ces lésions histologiques étaient retrouvées chez 27 % des personnes, alors que seulement 7 % de ces personnes présentaient des signes radiologiques de microsaignements (25) qui sont une autre des manifestations de l'AAC.

L'AAC est souvent associée à la MA : on retrouve ce type de lésions chez 90 % des patients souffrant de cette maladie, même si elles ne sont sévères que dans 25 % des cas (26). Une méta-analyse portant sur plus de 73 000 patients a mesuré une prévalence histopathologique de l'AAC chez des patients affectés par la MA de 48 %, soit une proportion deux fois plus importante que celle des microsaignements (22 %). Certains

auteurs estiment que la majorité des HSAc, trois quart des hémosidéroses superficielles (HSs) et 1 % des accidents ischémiques transitoires (AIT) sont dus à l'AAC (27).

Les lésions induites par l'ACC sont responsables de 30 % des hémorragies spontanées et de 5 à 20 % de l'ensemble des hémorragies intracérébrales survenant chez les personnes âgées. Les patients atteints de la MA présentent également une AAC dans 80 % des cas (28).

A part l'âge, aucun autre facteur de risque prédisposant n'a été identifié à ce jour. En revanche, un patient atteint d'AAC souffrant également d'HTA est plus susceptible de présenter une hémorragie intracérébrale (HIC) (50 %) en comparaison à un patient normo-tendu (23 %), suggérant que l'HTA est un facteur de risque de complication de la maladie mais pas un facteur de risque de la maladie elle-même (29). Par ailleurs, une étude de Gregoire et Charidimou a montré que la prévalence de l'HTA dans un groupe de patients victimes d'une HIC était plus basse dans le groupe AAC (62 %) que dans le groupe non AAC (85 %) (30). Dans une étude publiée en avril 2021, portant sur 1672 cerveaux analysés post-mortem de patients de 89 ans d'âge médian, le score cumulé des facteurs de risque cardiovasculaire de Framingham (31), calculé à l'âge de 80 ans, était proportionnel à la quantité de microinfarctus, de macroinfarctus, d'arthrosclérose et d'artériosclérose mais pas à la charge microscopique d'angiopathie amyloïde, suggérant que cette maladie n'est pas touchée par les mêmes facteurs de risque (32).

Concernant l'étiologie des HIC lobaires, une étude de l'université de Bonn (33), portant sur 52 patients, a montré par des données radiologiques et histologiques que la pathologie macrovasculaire (les anévrismes intracrâniens, les malformations artérioveineuses et les thromboses) est la cause de 27 % de l'ensemble des HIC. Les autres causes sont : l'angiopathie amyloïde (21 % des cas), la rupture d'un anévrisme intracrânien (13 %), la rupture d'une malformation artérioveineuse cérébrale (4 %), la rupture d'une fistule artérioveineuse (4 %), une thrombose veineuse aiguë du sinus (4 %), un cavernome (2 %), des néoplasies intracrâniennes (10 %), des séquelles emboliques en contexte infectieux (11 %) et des causes inconnues dans 8 % des cas. Les 23 % restant sont attribuables à des complications de facteurs de risque

cardiovasculaires dont l'HTA. Cette étude prospective a démontré que, chez les patients présentant un hématome lobaire, il est plus probable que la cause d'un saignement intracérébral ne soit pas l'HTA mais une autre cause (33), justifiant la réalisation d'un bilan étiologique et notamment la recherche d'une AAC.

En France, en 2016, il y a eu 130 000 AVC selon la HAS. Selon le registre des AVC de Dijon, les accidents hémorragiques intracrâniens représentent 10 % des AVC dans la population occidentale (34). En France, trois quarts de ces accidents hémorragiques sont des hématomes intra-encéphaliques et un quart sont des hémorragies méningées (35).

Dans une étude portant sur une population âgée de 60 à 90 ans (médiane à 75 ans), l'incidence des HSA a été estimée à 14,1 pour 100 000 personnes par an (36). Une partie de ces HSA est liée à l'AAC.

Les HSAC évoluent en dépôts d'hémosidérine qu'on appelle hémosidérose superficielle (HSs). Il a été montré que cette dernière est associée à une prédisposition à faire des HIC : 1 patient présentant une HSAC sur 2 sera victime d'une HIC dans les 5 ans (36).

Dans une étude prenant en compte une population relativement nombreuse de plus de 6 000 patients (regroupant les études « Framingham Heart » et « Rotterdam »), les patients atteints de HSs représentaient 0,43 % de la population. Les patients présentant ce type de lésions étaient plus fréquemment porteurs de l'allèle de l'apolipoprotéine (APO) E ϵ 4 et, après un suivi de 5 ans, il a été montré qu'ils étaient plus à risque d'HIC, d'AVC ischémique et de troubles cognitifs que les autres patients, en lien, selon les auteurs, avec l'évolution de l'AAC chez ces patients (37).

Physiopathologie et histopathologie

L'AAC partage avec la MA le fait d'être causée par l'accumulation de protéines β -amyloïde dans l'endothélium des vaisseaux (38). Pour cette raison elle a longtemps été considérée comme une lésion collatérale à celle-ci, mais on sait désormais qu'elle peut se présenter isolément. Du fait d'éléments physiopathologiques communs aux deux maladies, une meilleure compréhension de l'atteinte vasculaire survenant dans l'AAC a permis de mieux comprendre la neurodégénérescence du parenchyme survenant dans la MA et vice-versa (39).

Une première classification de l'AAC peut être effectuée selon son mode d'apparition : sporadique ou héréditaire. L'AAC sporadique est de loin la plus fréquente (2) et fait l'objet de cette étude.

La forme héréditaire de l'AAC doit cependant être mentionnée car elle a permis l'identification de mutations prédisposantes et l'étude des mécanismes physiopathologiques qui sont également incriminés dans la forme sporadique. Historiquement, plusieurs variants héréditaires ont été décrits et nommés en fonction de la région géographique où ils avaient été découverts. Ils ont des phénotypes cliniques légèrement différents. Les plus étudiés sont les variants flamand, d'Iowa, d'Osaka, islandais, italien et arctique (40). Parmi les formes héréditaires, les mutations les plus fréquentes sont celles du gène de la protéine précurseur de la β -amyloïde (*Amyloid β precursor protein* ou AAP). Ces variants résultent de mutations qui entraînent le changement d'un seul acide aminé et peuvent entraîner l'apparition d'une protéine pathologique par modification d'un site de clivage, de sa solubilité ou de sa capacité d'agrégation. Cela peut déterminer des manifestations cliniques plus précoces et plus sévères que dans la forme sporadique, à cause de la production de protéines plus toxiques pour les vaisseaux et/ou dont la clairance tissulaire est réduite (41).

D'autres mutations touchant des gènes codant pour la cystatine C, des protéines prioniques, la ABri/ADan, la transthyrétine, la gelsoline ou des immunoglobulines à chaînes légères (42) sont impliquées dans la formation de dépôts amyloïdes cérébraux donnant également des formes cliniques sévères.

L'AAC sporadique est définie par l'aspect anatomopathologique de ses lésions : ce sont des dépôts amyloïdes localisés au niveau de la media et de l'adventice des petites et des artères moyennes corticales, des leptoméninges et de la jonction entre la substance grise et la substance blanche. Un aspect en « taches de léopard » suggère l'alternance de vaisseaux sévèrement touchés avec des vaisseaux sains (43).

Historiquement, l'AAC était dénommée « angiopathie congophile » car, pour mettre en évidence les agrégats protéiques, les tissus cérébraux étaient colorés avec de l'hématoxyline-éosine et du rouge Congo. Actuellement la technique d'immunofixation est la plus répandue. La charge lésionnelle prédomine au niveau cortical surtout au niveau du lobe occipital. Les régions profondes sont épargnées. Cela est cohérent avec l'aspect radiologique qui va être détaillé dans le chapitre dédié.

Protéomique

Contrairement la MA où on retrouve des plaques principalement constituées d'amyloïde β 42, la protéine majoritaire dans l'AAC est l'amyloïde β 40 (le chiffre désigne le nombre d'acides aminés présents dans la protéine) (44). La protéine précurseur de l'amyloïde β (APP) est une protéine membranaire impliquée dans la protection contre le stress (traumatique, ischémique) (45) du parenchyme cérébral. Elle crée un lien entre le cytosquelette et la matrice extracellulaire et d'autres protéines de surface (46). Sa partie intracellulaire peut déclencher des processus neuroprotecteurs comme la transcription de protéines de régulation de l'expression de l'oxyde nitrique synthétase endothéliale (eNOS) dans l'endothélium cérébrovasculaire (47), l'adhésion cellulaire et l'angiogenèse médiée par le VEGF. L'APP est nécessaire pour la prolifération endothéliale, la migration et l'adhésion intercellulaire (41). La protéine β -amyloïde est une protéine générée par le clivage séquentiel de l'APP localisée à la membrane des neurones. Physiologiquement, l'APP est d'abord clivée par l'enzyme α -secrétase puis par la γ -secrétase. Ainsi, la β - amyloïde devient soluble dans la matrice extracellulaire et est éliminée par des transporteurs spécifiques (par exemple le récepteur des lipoprotéines à basse densité, LRP-1 ; la protéine RAGE ; la protéine de résistance du cancer du sein BCRP ou la P-gp) vers la barrière hématoencéphalique, les oligodendrocytes et les endoprotéases.

Les premières modifications pathologiques identifiées se situent au niveau du clivage réalisé par la β -secrétase (BACE-1 : *beta-site APP cleaving enzyme 1*). D'autres ont par la suite été identifiées au niveau du complexe enzymatique γ -secrétase-préséneline. Ces modifications dans le clivage de la protéine augmentent sa susceptibilité à se plier en feuillets β , ce qui favorise son agrégation (48).

Il existe différentes formes de protéines β -amyloïdes pathologiques : celles de 40 acides aminés sont les plus solubles, elles sont transportées mais elles s'accumulent au niveau des vaisseaux à cause d'un probable défaut de drainage ; tandis que la forme à 42 acides aminés est moins soluble, s'accumule dans la matrice extracellulaire et s'agrège en plaques amyloïdes (43).

Les avancées techniques récentes ont permis d'explorer plus en détail ces dépôts : on comprend mieux les phénomènes de clivage de la protéine β -amyloïde conduisant à la formation de nombreux peptides (49) et le rôle de ces peptides qui influencent, à différents degrés, les mécanismes de toxicité vasculaire avec des conséquences sur la présentation clinique. Un élément clé du processus pathologique est la perméabilisation anormale de la barrière hématoencéphalique, déjà fragilisée par la dérégulation de la matrice extracellulaire. Une fois l'intégrité de la barrière hématoencéphalique compromise, l'accumulation d'amyloïde augmente et sa clairance diminue de manière exponentielle entraînant un dysfonctionnement vasculaire. En plus, le vaisseau perd la capacité de réagir par angiogenèse du fait d'interactions des protéines amyloïdes pathologiques avec les récepteurs au VEGF, contribuant à un cercle vicieux qui entretient ce phénomène pathologique (50).

Les différentes manifestations cliniques hémorragiques de l'AAC ont été associées à différents génotypes de l'Apolipoprotéine E (APO E). Les 3 principales isoformes de cette protéine (APO E ϵ 2, APO E ϵ 3 et APO E ϵ 4) proviennent de la traduction de 3 allèles (respectivement ϵ 2, ϵ 3, ϵ 4) à l'origine de 3 génotypes homozygotes et 3 génotypes hétérozygotes possibles chez l'humain. L'APO E ϵ 3 est l'isoforme la plus fréquente (70 à 80 %) suivi par l'APO E ϵ 4 (10 % à 15 %) et l'APO E ϵ 2 (5 % à 10 %). Elle est impliquée dans l'équilibre lipidique sérique et dans la redistribution du cholestérol aux membranes cellulaires (51). Compte tenu du caractère essentiel du renouvellement des membranes riches en lipides pour la régénération et la plasticité neuronale, l'APO E joue un rôle primordial dans le bon fonctionnement du système nerveux central et périphérique.

Dans une population atteinte de microsaignements strictement lobaires, les patients porteurs du génotype APO E ϵ 4 étaient plus représentés qu'en population générale et ils étaient en moyenne plus jeunes au moment de l'événement hémorragique que les patients porteurs d'autres génotypes (73,4 ans vs. 78,9 ans) (52), indépendamment de la présence ou non d'une MA. Le génotype APO E ϵ 4, et principalement la forme homozygote l' ϵ 4/ ϵ 4, est associé à l'AAC de type 1 (atteinte des capillaires corticaux) qui produit un phénotype clinique principalement caractérisé par une atteinte cognitive et de multiples microsaignements (53) n'empêchant pas le phénotype hémorragique.

L'APO E ϵ 2, quant à elle, pourrait être responsable de changements de la paroi vasculaire la rendant plus susceptible de se rompre par délamination de la media et nécrose fibrinoïde (54). Le génotype Apo ϵ 2, et surtout la forme homozygote l' ϵ 2/ ϵ 2, montre plutôt une AAC de type 2 (atteinte des vaisseaux des leptoméniges et capillaires corticaux très superficiels). Les manifestations cliniques du génotype APO E ϵ 2 sont de type hémorragique, entraînant des HSA, des HSs et des hématomes lobaires. Le fait que ce génotype soit associé aux HSAc et aux HIC mais pas aux microsaignements fait émettre l'hypothèse de mécanismes différents (54), non encore élucidés.

Comme en témoigne la différence dans leur expression phénotypique et clinique, les différentes isoformes d'apolipoprotéines agissent selon des mécanismes légèrement différents. Les patients présentant les tableaux cliniques d'AAC les plus sévères sont ceux présentant le génotype homozygote APO E $\epsilon 2/\epsilon 2$ et celui APO E hétérozygote $\epsilon 2/\epsilon 4$, probablement responsable d'un « *double hit* », associant l'accumulation de la β -amyloïde et les dégâts vasculaires, comme le démontre la forte prévalence de l'HSs disséminée chez ces patients (54).

Anatomie pathologique

La présence de dépôts de β -amyloïde est associée à une perte de cellules musculaires lisses de la paroi artérielle, à un épaississement de la paroi et à une réduction de la lumière vasculaire, à une dysfonction endothéliale, à une fragilisation prédisposant à des micro-anévrysmes et à une altération du flux sanguin (55). Ces effets négatifs entraînent des altérations des échanges homéostatiques, une réduction des *tight junctions* de la barrière hématoencéphalique, une hyperréactivité vasculaire et une inflammation avec activation des métalloprotéases (56). Deux formes anatomo-pathologiques microscopiques d'ACC ont été identifiées : le type 1 (capillaire) est caractérisé par une atteinte prédominante des capillaires corticaux, et est associé à l'allèle APO E $\epsilon 4$ qui entraîne des dépôts périvasculaires d'amyloïde (43) ; le type 2 (non capillaire) touche principalement le secteur vasculaire des leptoméninges et est plus associé à la MA et à l'allèle APOE $\epsilon 2$ (57) qui entraîne une fragilisation vasculaire et des hémorragies lobaires (58).

La figure 2 montre les différents degrés de sévérité microscopique de la pathologie. Le stade léger présente une coloration non uniforme sur la circonférence du vaisseau. Le stade modéré montre une invasion complète de l'artéριοle avec un dépôt dans le parenchyme proche (indiqué par la flèche orange). La forme sévère est caractérisée par une imprégnation intense avec le signe du « *double barrel* » (détachement et délamination de la media). Souvent des signes de démyélinisation, de gliose et de microinfarctus sont aussi présents. Pourtant, il n'existe pas de consensus sur une stadification histopathologique de la maladie dans la littérature (59).

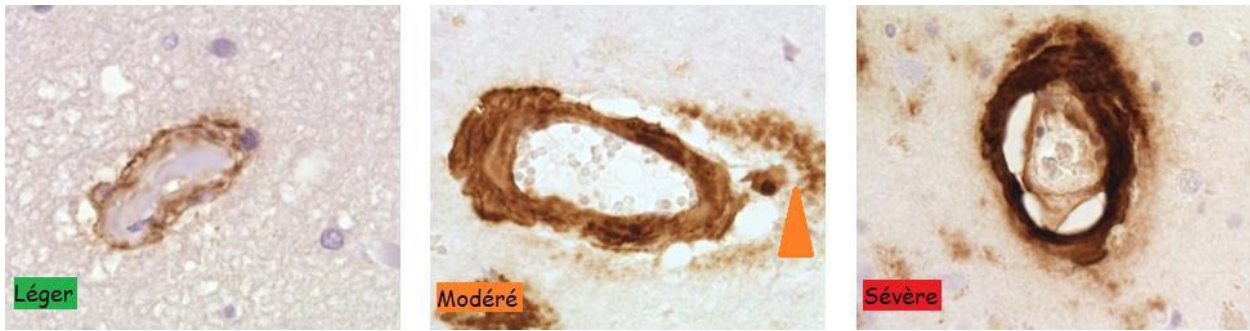


Figure 2 : AAC dans des artérioles corticales colorées avec une méthode immunohistochimique d'après Charidimou et al. (59)

La clairance de la β -amyloïde se fait par plusieurs voies dont l'une des plus importantes est le drainage péri-artériel intra-mural (IPAD : *intra-mural periarterial drainage*) vers le liquide céphalorachidien (LCR) (60). Des recherches sur des animaux présentant une ischémie artificielle par clampage de l'artère cérébrale moyenne ont démontré qu'il existe une accumulation de β -amyloïde en contexte ischémique, ce qui est en faveur du model de Weller selon lequel la clairance de la β -amyloïde dépend du flux des artérioles (61). Quand un vaisseau est occlus, il y a une perte temporaire de la clairance de cette protéine. L'augmentation de sa concentration a pour conséquence de faciliter son agrégation (62). La clé pourrait se trouver dans la compréhension de ce drainage péri-artériel intra-mural, considéré le « système lymphatique cérébrale », présent autours des vaisseaux, confluant dans les espaces périventriculaires et qui passe ensuite dans la circulation lymphatique systémique (63). Le rôle de ce système pourrait être la « détoxification » cérébrale. Lorsqu'il devient déficitaire (à cause de l'ischémie ou autre), il pourrait causer une augmentation de la concentration des protéines anormales et ainsi faciliter l'agrégation d'isoformes protéiques prédisposantes (issues de la traduction du gène APP) (64). Un élément en faveur de cette hypothèse est la mise en évidence radiologique de dilatation des espaces périventriculaires en amont des régions touchées par la microangiopathie (65). Ce model n'est pas encore été démontré *in vivo* chez l'humain et on ne peut pas exclure l'existence d'autres mécanismes alternatifs ou complémentaires.

Il devient essentiel de comprendre pourquoi, à un moment donné, la protéine devient pathogène. L'explication est probablement multifactorielle et n'implique pas que la β -amyloïde. Comme dans la MA où elle est impliquée dans la neurotoxicité de la β -amyloïde, la protéine tau pourrait participer à la dysfonction endothéliale (66). Dans plusieurs études l'AAC était caractérisée par la présence de protéine tau périvasculaire (66), suggérant son implication dans la pathogénèse sans pouvoir établir un lien de causalité, mais donnant suffisamment d'éléments pour élaborer le concept d'axe neuro-inflammatoire tau-amyloïde décrit dans un article de l'université de l'Indiana en 2019 (40).

Une autre étude a suggéré (partiellement en contradiction avec d'autres études) que la β -amyloïde pathologique n'est pas suffisante à elle seule pour déclencher la pathologie clinico-radiologique chez le modèle de souris transgénique AAC. L'analyse effectuée *in vivo*, avec un microscope à deux photons, a pu montrer que les régions vasculaires susceptibles à l'hémorragie n'étaient pas celles qui sont les plus chargées en β -amyloïde (67).

La clinique de l'angiopathie amyloïde est la conséquence de l'accumulation vasculaire de la protéine anormale selon le parcours décrit dans la figure 3.

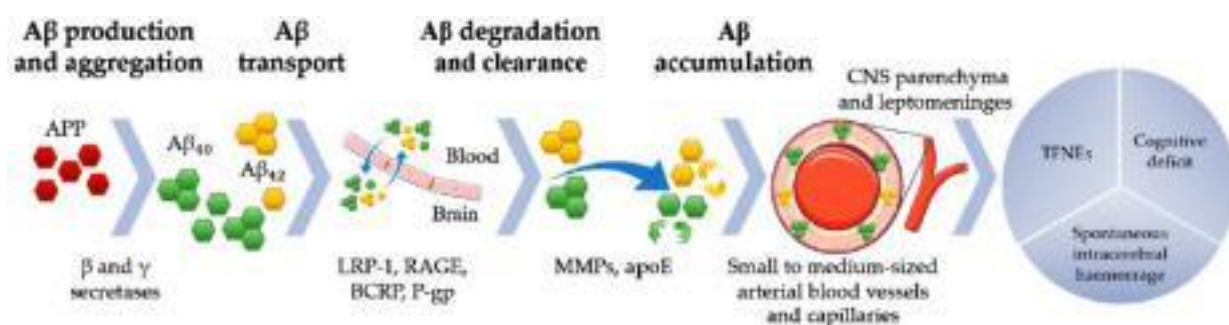


Figure 3 : Parcours amyloïdogenique de l'AAP d'après Gatti et al. (42)

Clinique de l'angiopathie amyloïde cérébrale

Quatre manifestations symptomatiques de l'angiopathie amyloïde sporadique sont décrites en littérature : l'hémorragie intracérébrale symptomatique, les troubles neurocognitifs chroniques, la forme inflammatoire de l'angiopathie amyloïde, et les épisodes neurologiques focaux transitoires (en anglais : *transient focal neurological episode* ou TFNE).

L'hémorragie intracérébrale symptomatique

Les HIC symptomatiques lobaires surviennent chez les patients avec une AAC sévère ou modérée associée à d'autres facteurs de risque comme une HTA, une atteinte neurovégétative, un traitement par anticoagulants ou un traumatisme (68).

La présentation clinique d'une HIC par AAC n'est pas différente des autres étiologies et se manifeste avec un syndrome neurologique déficitaire ou irritatif du lobe atteint (troubles sensitivomoteurs, céphalées, nausées, vomissements, altération du niveau de conscience et syndrome épileptique).

Même si, parfois, l'HIC présente un tableau clinique initialement modéré, l'évolution des patients reste souvent défavorable du fait du haut risque de récurrence des hémorragies (souvent dans le même territoire et plus sévères), avec une incidence dans la population âgée estimée à 10 % par an (69). La récupération fonctionnelle après un épisode d'HIC est souvent limitée, surtout chez les personnes âgées avec des hématomes plus volumineux (70).

Dans la population générale, l'incidence des HIC liées à l'anticoagulation orale a été multipliée par 5, et on estime qu'elles représentent actuellement 15 % du total des HIC (71). L'AAC pourrait être en cause dans cette augmentation liée au vieillissement de la population et à l'instauration de plus en plus fréquente d'un traitement anticoagulant en cas de fibrillation atriale en prévention primaire des accidents cardio-emboliques.

Transient focal neurological episode (TFNE)

Après les HIC, la deuxième manifestation clinique la plus décrite de l'AAC aiguë primaire est l'épisode neurologique focal transitoire lié à l'AAC. (« *transient focal neurological episode* » ou TFNE en anglais, utilisé dans le texte)

Il s'agit d'un spectre de manifestations qui sont récurrentes, stéréotypées, monolatérales, durant plusieurs minutes, principalement sensibles et positives à type de paresthésies. Les patients décrivent souvent une progression ascendante des symptômes, débutant à l'extrémité des membres et diffusant vers des localisations plus proximales (souvent de la main vers l'épaule) (72). D'autres types de manifestations ont été décrites comme des atteintes parétiques, dysphasique, visuelles ou des mouvements anormaux, similaires à une épilepsie partielle motrice appelées « *limb shaking* » (3,73–77). Des céphalées sont présentes chez une minorité non négligeable de patients. (3,73,78–80).

L'incidence des TFNE est inconnue dans la population générale. Une cohorte allemande de patients AAC présentait une prévalence du 14,5 % (3) et dans d'autres cohortes de patients de plus de 60 ans qui avait eu des TFNE, un diagnostic d'AAC a été posé chez 75 % d'entre eux (77). A partir de ces données on peut faire l'hypothèse que ce spectre symptomatologique augmente avec l'âge et sa fréquence majorée chez les patients atteints d'AAC.

On suppose que les TFNE sont causés par l'HSAC et l'HSs (81) et que ces manifestations hémorragiques déclenchent une dépression électrique qui se propage dans le cortex : la « *cortical spreading depression* » (CSD) est un phénomène électrophysiologique associé à une dépolarisation complète de toutes les cellules qui forment le parenchyme cérébral. Millimètre par millimètre la dépolarisation avance comme la progressions des symptômes du TFNE (82). Ce mécanisme est différent de celui de l'épilepsie qui est, elle, caractérisée par une dépolarisation anormale et répétée des neurones du cortex cérébral. Des études d'électrophysiologie montrent que la dépolarisation est corrélée, au moins sur le plan électrique, aux aura des céphalées (83).

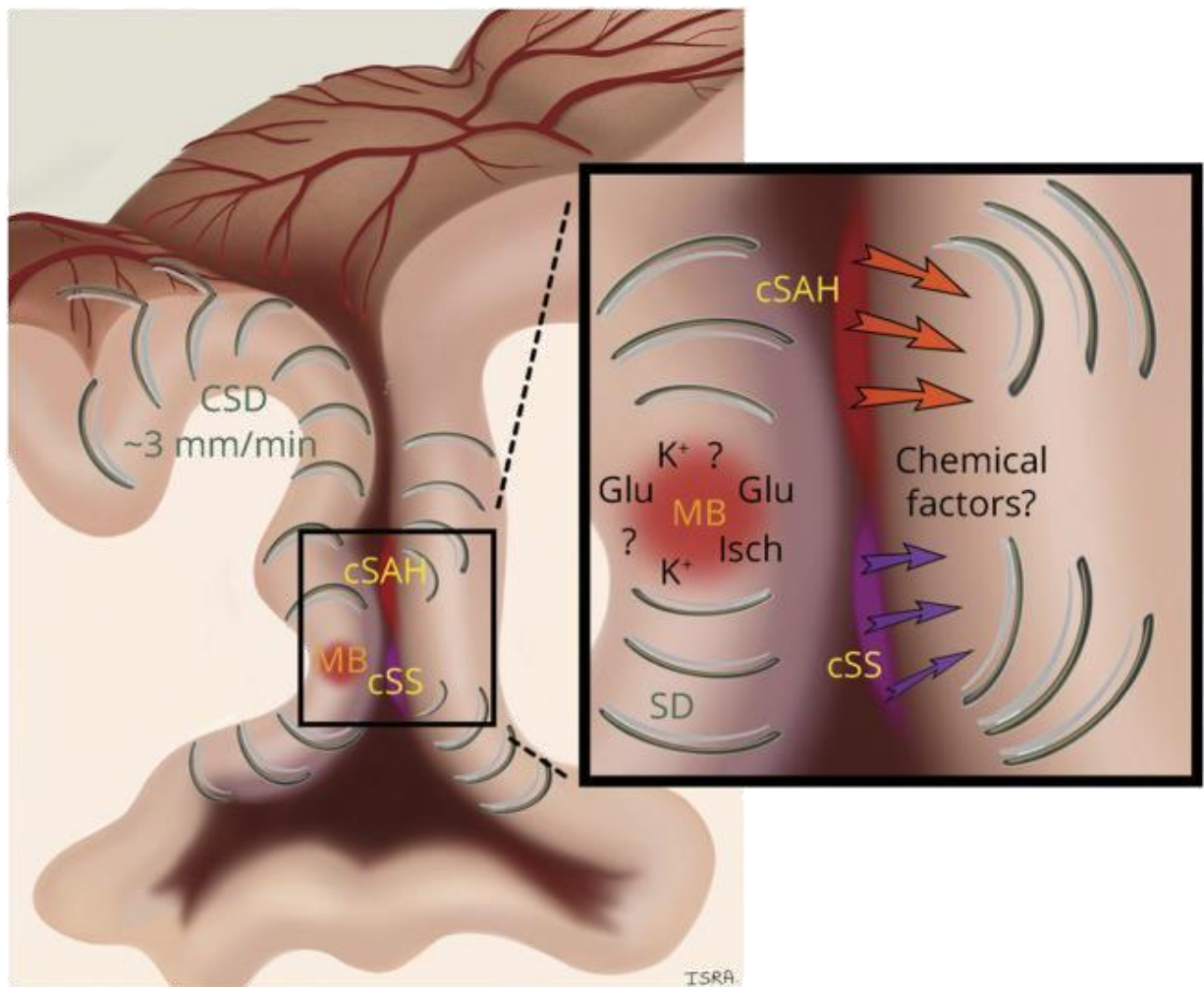


Figure 4 : Possibles mécanismes des TFNE. D'après Smith et al. (27).

MB = microsaignement ; cSS = hémosidérose superficielle ; cSAH = hémorragie sous-arachnoïdienne de la convexité ; CSD = *cortical spreading depression*, Glu = Glutamate ; K = Potassium ; Isch = Ischémie.

La CSD se déclenche probablement dans un sillon envahi par une des manifestations hémorragiques de l'AAC. Les possibles responsables, illustrés dans la figure 4, sont les métabolites du sang hémolysé comme le potassium et le glutamate ou la distorsion mécanique (84), l'ischémie et la vasoconstriction. La vitesse de propagation de la CSD dans la substance grise a été calculée avec des méthodes invasives sur des modèles animaux à environ 3 mm/min. Plusieurs centimètres de cortex sont touchés, et les aires cérébrales correspondantes sont responsables de la localisation anatomique du TFNE (27,85). L'importance de ces manifestations « bénignes » et auto-résolutives est liée à leur caractère fortement évocateur d'une HSAC, elle-même évocatrice d'une AAC qui pourrait évoluer vers une ICH potentiellement maligne. Des données solides nous disent que ces symptômes sont synonymes d'un risque de saignement intracrânien de 17,2 %

dans les 2 mois suivants le TFNE (86). Vu que ces manifestations sont liées aux épisodes d'HSAC et que ces dernières sont un facteur pronostique, indirectement, la présence de TFNE pourrait être un facteur prédictif d'apparition d'hémorragies intracérébrale (77). De plus, il est possible que la présence d'une HSAC soit un facteur de risque indépendant d'apparition d'une HIC, parce qu'elle est responsable d'une altération parenchymateuse par le biais de mécanismes encore inconnus (74).

Critères cardinaux :
- TFNE (souvent unilatéraux, moteurs, sensitifs ou les deux, possiblement avec autres symptômes) habituellement résolu en 30 minutes et presque toujours dans les 3 heures ; se développant souvent à partir d'une partie du corps distale à une autre contiguë au niveau cortical ; souvent récurrent de façon stéréotypée ou similaire sur les jours ou semaines qui suivent
- Evidence neuropathologie ou radiologique de probable ou possible AAC selon les critères de Boston modifiés
- Age \geq 55 ans
Critères de support :
- TFNE lié à l'AAC même si autres étiologiques possibles (ex : antécédent de FA)
- HSAC ou hémosidérose dans un sillon proche de la circonvolution responsable des symptômes sans autre cause retrouvée
Critères d'exclusion :
- Symptômes non en lien avec AAC même si évidence radiologique et neuropathologie d'AAC
- Infarctus compatible avec étiologie thromboembolique
Éléments d'incertitude :
- Explications alternatives au TFNE (ex : AIT) en l'absence de critère de AAC

Tableau 2 : Critères cliniques publiés pour l'identification des TFNE (27).

Des critères pour reconnaître un TFNE ont été publiés (tableau 2): il doit être transitoire (durée des symptômes \leq 24 h), totalement résolutif, avec une focalisation neurologique sans cause alternative possible (27). Un diagnostic différentiel s'impose avec un AIT, une migraine avec aura, une épilepsie focale, une lésion anatomique, un trouble métabolique (hyponatrémie, hypoglycémie), une syncope et des troubles fonctionnels.

Troubles neurocognitifs induits par l'angiopathie amyloïde

L'atteinte cognitive de l'AAC a été explorée récemment, révélant qu'elle a une présentation clinique différente de celle de l'atteinte neurodégénérative de la MA et des

troubles cognitifs post-HIC. L'AAC pourrait être responsable d'un tiers des troubles neurocognitifs (24).

Des études ont montré que l'AAC modérée et sévère est associée à une accélération du déclin cognitif, à une réduction de la vitesse d'élaboration de l'information, à une atteinte de la mémoire épisodique (87), à des troubles phasiques (88), à une atteinte des fonctions visuo-spatiales et exécutives (89) et la réduction de la vitesse de marche (90). Il existe aussi des « *case reports* » de syndrome confusionnel, de dépression et de changement de personnalité (91). Sur le plan clinique donc on assiste à une superposition des troubles neurocognitifs à composante neuro-vasculaire.

Une étude a montré que la gravité de troubles cognitifs liés à l'AAC, est secondaire à la présence d'une HIC mais aussi d'HSs et des microsaignements (d'autant plus qu'ils sont nombreux et localisés dans le lobe temporal) (92). Un patient avec un microsaignement strictement lobaire a 10 fois plus de risque de développer des troubles cognitifs (93) qu'une personne sans microsaignements.

Les connexions entre l'AAC et la MA sont indéniables (38,94) et déchiffrer le lien entre la dégénérescence du parenchyme et la pathologie cérébro-vasculaire pourrait nous ouvrir les portes de la compréhension des troubles cognitifs liés à l'âge (95,96).

Forme inflammatoire de l'angiopathie amyloïde

La forme inflammatoire de la AAC (aussi appelée angiite ou vasculopathie inflammatoire de l'angiopathie amyloïde) est caractérisée un tableau subaigu de déclin cognitif associé des céphalées, des crises d'épilepsie et des déficits focalisés. A l'IRM, les images des lésions de la substance blanche en T2 ou FLAIR sont segmentaires, confluentes, asymétriques, avec ou sans effet de masse ou prise de contraste parenchymateuse ou méningée. Les séquences T2* et SWI révèlent des hémorragies ou microsaignements lobaires corticaux ou sous-corticaux (97).

Un diagnostic différentiel doit être fait avec la leuco-encéphalopathie multifocale progressive, la neuro-sarcoïdose, l'encéphalomyélite disséminée et les lésions tumorales. Le diagnostic définitif nécessite une biopsie montrant l'inflammation périvasculaire avec des cellules géantes mononuclées et/ou des cellules multinuclées associées à la présence

de peptides β -amyloïdes ou à une franche vascularite (97). Sur les analyses histologiques post-mortem, cette forme présente les mêmes caractéristiques que la méningoencéphalite après immunisation post-vaccinale contre l'amyloïde humaine (98), suggérant un mécanisme dysimmunitaire de cette complication de l'angiopathie amyloïde. Les tableaux cliniques de l'AAC inflammatoire sont variés mais il est important de savoir les reconnaître, car elle peut répondre à une thérapie immunosuppressive (par exemple des corticoïdes à fortes doses ou du cyclophosphamide) (99).

La figure 5 présente l'IRM d'une patiente atteinte d'une forme inflammatoire d'angiopathie amyloïde probable (on distingue de multiples microsaignements à prédominance gauche, un hématome lobaire et une HSs multifocale), prise en charge dans le service de gériatrie de la Pitié Salpêtrière à Paris. Cliniquement la patiente avait une simple plainte mnésique subjective suivie par deux épisodes de crises d'épilepsie tonico-cloniques qui ont justifié l'hospitalisation. A noter l'important œdème topographiquement corrélé aux microsaignements. Le traitement par corticoïdes et par lévétiracétam a été efficace, permettant de réduire l'œdème et de prévenir la récurrence des crises d'épilepsie à 3 mois de suivi.

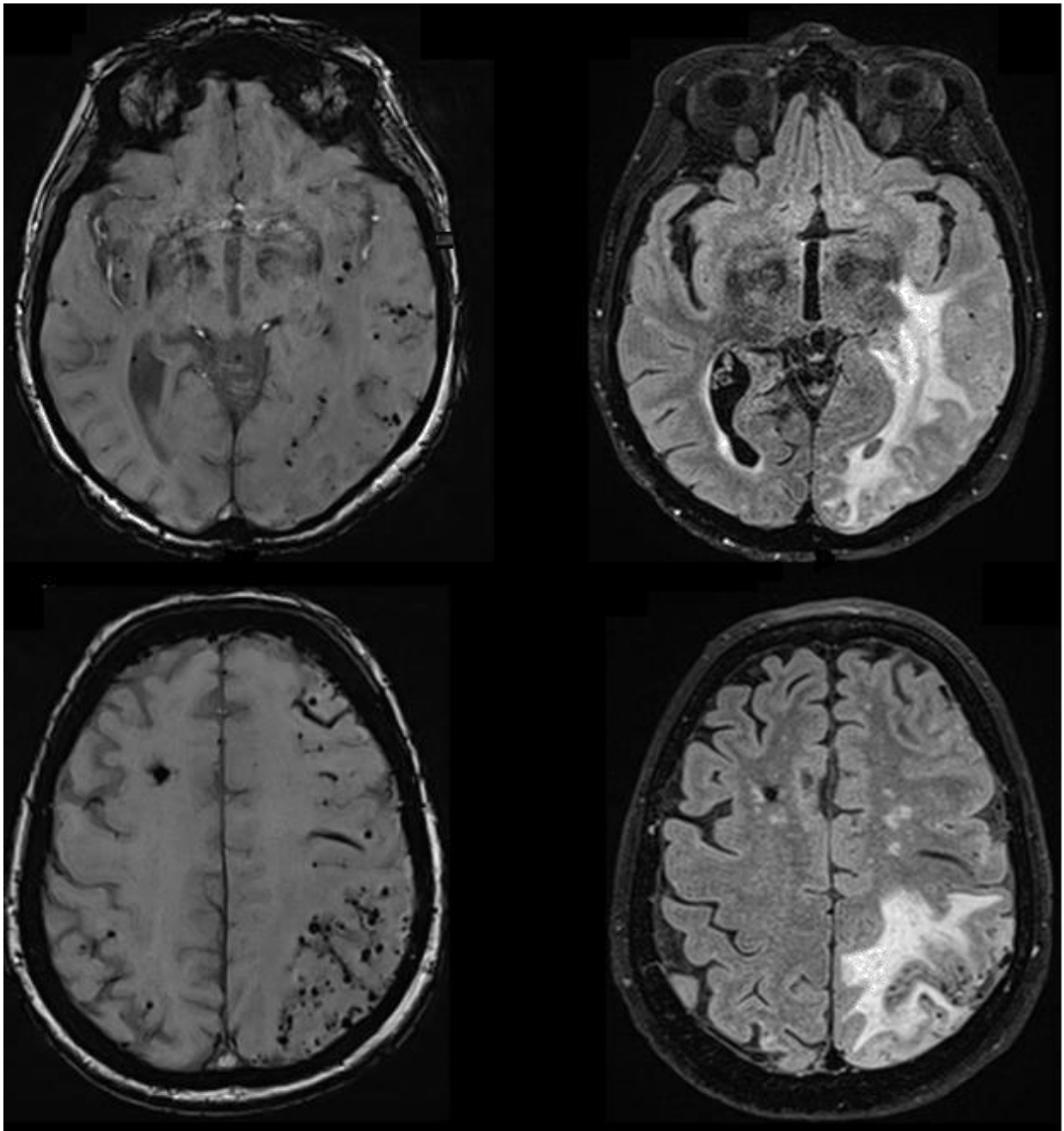


Figure 5 : Images d'IRM sur deux coupes en séquence SWI (à gauche) et FLAIR (à droite) d'une patiente atteinte d'une forme inflammatoire d'angiopathie amyloïde.

Prise en charge de l'angiopathie amyloïde

Les HIC induites par l'atteinte amyloïde vasculaire n'ont pas de caractère spécifique et leur prise en charge préconisée en aigu, reste celle de tout type d'accident vasculaire cérébral hémorragique.

Pour les HSAC dépistées par la présence d'un TFNE malgré l'absence d'évidence clinique, il semble raisonnable de faire baisser la tension artérielle en 24 heures à une valeur inférieure à 140 mmHg de pression artérielle systolique (puis inférieure à 130 mmHg par la suite) (100) à cause du risque possible et documenté de façon observationnelle (101) d'évolution en HIC de l'HSAC. Sur le plan des traitements préventifs des TFNE, l'expérience clinique majoritaire dans la recherche et dans notre cohorte suggère l'introduction d'un traitement anticonvulsivant ou antimigraineux (72). Cependant aucun essai clinique n'a été réalisé pour confirmer le bénéfice de ce traitement et les TFNE pourraient être spontanément résolutifs. Concernant les traitements par statines pour les patients AAC, il n'a pas été mis en évidence de risque majoré de saignement lié à l'excès de baisse du cholestérol pour ces patients. Les patients victimes d'HIC liée à l'AAC ont un profil lipidique avec un LDL-c bas et un HDL-c élevé (102), comme dans la population à bas risque cardiovasculaire. Ainsi, on utilise les statines chez les patients AAC avec les mêmes indications qu'en prévention secondaire chez les patients ayant présenté des épisodes vasculaires ischémiques. Le traitement antihypertenseur devrait être utilisé pour des cibles similaires à celles de la population générale. De plus, une analyse multivariée a montré que les patients atteints d'AAC et hypertendus avaient un risque inférieur (- 73 %) de décéder en comparaison aux patients atteints d'AAC non hypertendus, compliquant les préconisations d'objectifs tensionnels (103).

On pourrait raisonnablement suspendre les traitements antithrombotiques, prescrits dans 30 % de la population touchée par l'AAC (75), pendant 24-48 heures après un TFNE, du fait de son potentiel d'évolution vers l'HIC (27). Un « *case-report* » de Palaiodimou et al. décrit le cas d'un patient victime de multiples TFNE chez qui la suspension du traitement par antiagrégant antiplaquettaire a été suivi de la disparition des symptômes (104). Quant aux traitement anticoagulants, selon la force de

l'indication, des travaux préconisent de les suspendre pendant 7 à 8 semaines suite à une HSAc (105).

Choisir le moindre mal dans ces circonstances est compliqué et on dispose de peu d'armes. Par exemple les nouveaux anticoagulants causent 50 % moins de complications hémorragiques intracrâniennes que les AVK (antagonistes de la vitamine K) ce qui peut justifier un relai en ce sens (106). Une autre possibilité serait la fermeture de l'auricule, mais nous n'avons pas de données importantes chez les patients touchés par l'AAC, hormis une petite cohorte qui a montré une bonne tolérance de cette technique à court et moyen terme chez les patients ainsi traités (107). Des nouveaux protocoles de recherche, comme RESTART (108) qui a mis en évidence une réduction du risque d'épisodes athéro-thrombotiques de 35 % sous aspirine dans une cohorte de patients avec antécédent d'HIC sans augmentation des épisodes hémorragiques, ont l'objectif d'ouvrir la route sur ce terrain accidenté. D'autres études de tolérance des traitements antithrombotiques chez des patients avec antécédent ou à risque d'HIC (non spécifique à l'AAC) sont en cours de développement et recrutement. Pour l'instant, la décision dans ces circonstances reste difficile, dans l'attente de données aidant à juger de la balance bénéfico-risque. Certains auteurs canadiens placent les cliniciens face à ces choix entre « *a rock and a hard place* » (109). La littérature évoque certaines situations compliquées où l'enjeu est de choisir entre un risque ischémique et un risque hémorragique, tous deux non négligeables. Même si c'est rare, certains patients peuvent présenter d'une part un syndrome des anti-phospholipides nécessitant une anticoagulation par AVK et d'autre part une AAC avec une HIC (110). Dans d'autres cas, un thrombus intracardiaque nécessite une anticoagulation chez un patient AAC (111).

Enfin, en gériatrie, il n'est pas rare de rencontrer des patients trop fragiles pour bénéficier d'une fermeture de l'auricule. Plus rarement, la fermeture de l'auricule n'est pas efficace à prévenir l'atteinte cardioemboligène obligeant à réévaluer le risque d'une nouvelle anticoagulation (la fermeture de l'auricule nécessite toujours un antiagrégant plaquettaire).

Neuro-imagerie de l'angiopathie amyloïde

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est l'examen de référence pour l'étude des microangiopathies et plus particulièrement de l'AAC. Une analyse radiologique fiable nécessite au moins une IRM à 1.5 Tesla avec les séquences FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*), T2* (*gradient recalled echo T2*-weighted images*) ou SWI (*susceptibility-weighted imaging*), T1, and DWI (*diffusion-weighted imaging*). Elle permet de préciser notamment la topographie des phénomènes hémorragiques et associés qui sont détaillés dans les prochaines pages.

Chez des patients atteints d'une HIC lobaire, les critères radiologiques formulés par l'équipe de Boston en 1995 avaient une sensibilité de 57,9 % à 76,9 % et une spécificité de 87,5 % à 100 % pour la présence d'une pathologie amyloïde sous-jacente. Ces pourcentages baissaient lorsqu'il s'agissait de patients avec de manifestations clinico-radiologiques autres que les hématomes lobaires, avec une sensibilité de 25,9 % à 60,6 % et une spécificité de 69,3 % à 98,45 % (112).

Avec l'avènement de nouvelles techniques radiologiques, notamment l'utilisation des séquences SWI, plus sensibles pour la détection des artefacts de susceptibilité magnétique, on rapporte une meilleure sensibilité de ces critères en comparaison aux résultats obtenus avec des séquences T2*-GRE (113). Ces séquences permettent de mettre en évidence plus facilement les microsaignements et les autres manifestations hémorragiques comme les HSAC et HSs, élevant la sensibilité diagnostique. En outre, de nouvelles techniques d'imagerie nucléaire ouvrent la possibilité d'une future utilisation diagnostique.

L'angiopathie amyloïde à l'IRM

Dans notre étude, les données radiologiques (non spécifiques de l'AAC) seront décrites selon les indications publiées en 2013 par un comité d'expert qui a élaboré la nomenclature STRIVE v1 (*STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging*) (114). Cette nomenclature décrit les différentes présentations radiologiques possibles de la MPV. Celles-ci sont expliquées dans la figure 6. Il faudrait rajouter à cette liste la description de l'HSAC et l'HSs (non décrites dans le STRIVE v1) mais typiques de l'AAC.

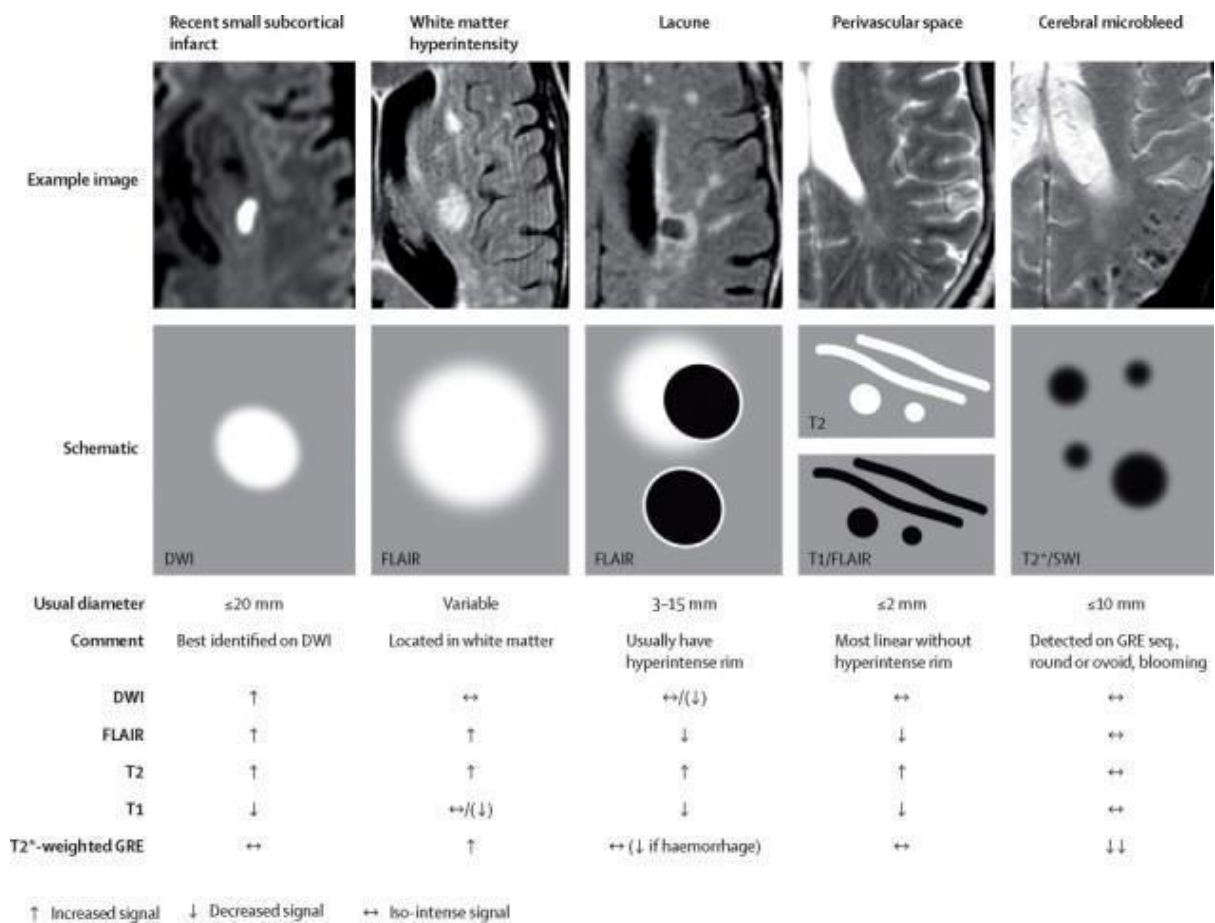


Figure 6 : morphologie des signes IRM de la maladie des petits vaisseaux.

Images IRM (en haut) ; représentation schématique et simplifiée (au milieu) ; description des caractéristiques de la taille, la localisation, la forme, et le changement des signaux selon la séquence IRM (en bas). (114)

Recent small subcortical infarct = infarctus sous-corticale de petite taille ; *White matter hyperintensity* = hypersignaux de la substance blanche ; *Perivascular space* = espaces périvasculaires ; *Cerebral microbleed* = microsaignement.

Infarctus sous-corticaux récents de petite taille

Les infarctus sous-corticaux sont définis par la présence radiologique de nécrose récente dans le territoire d'une artériole perforante, associée ou non à un évènement clinique. Ils sont la conséquence d'une lésion apparue quelques semaines auparavant et visible en séquence de DWI. D'un point de vue étiologique, une étude rétrospective sur des images IRM 3 T a montré que les lésions ischémiques de tailles supérieures à 5 mm de diamètre sont typiques des micro-embolismes alors que les plus petites sont d'origine microvasculaire et sont typiques de l'AAC. Presque toutes les ischémies microvasculaires due à l'AAC sont corticales, seules 4 % sont sous-corticales. Les progrès techniques nous offrent des outils supplémentaires pour diagnostiquer plus rapidement ce type de pathologie (115). Un nombre croissant de publications montrent, grâce à l'analyse de la prise de contraste de la paroi vasculaire visualisée chez des patient ayant bénéficié d'une IRM 3 T en contexte d'AVC ischémique, que le risque présent et futur d'AVC ischémique est plus élevé chez des patients atteints d'AAC (116). Une étude a montré que la prévalence des lésions ischémiques est de 70 % chez les patients atteints d'AAC. Par un suivi prospectif, elle a également démontré que, dans cette population, le taux d'incidence de ces mêmes lésions est de 40 % sur 37 années-personne (116). Cela montre des liens entre dépôts vasculaires de β -amyloïde et lésions ischémiques.

Lacunes de possible origine vasculaire

Les lésions ischémiques évoluent en lacunes séquellaires. Radiologiquement, une lacune est définie comme une cavité ronde ou ovoïdale, sous-corticale, remplie de liquide dont le signal est similaire à celui du LCR, et de taille comprise entre 3 et 15 mm de diamètre. Une lacune peut être une séquelle d'une nécrose aiguë sous-corticale de petite taille ou d'une hémorragie dans le territoire d'une artériole perforante.

Des patients atteints d'HSAC présentent des lésions hyperintenses en DWI (signe d'ischémie) dans 48 % des cas selon une étude. Le suivi par IRM d'une cohorte de ces patients a montré une apparition de nouvelles lésions chez 57 % des patients. Les nouvelles lésions étaient localisées à proximité des lésions d'HSs (117), après un suivi médian de 24 mois dans 62 % des cas. Il faut prendre en considération que cette étude inclut les lésions hyperintenses en DWI et iso-intenses en ADC (les lésions hypointenses

deviennent iso-intenses environ 10 jours après l'épisode ischémique). Cela fait perdre de force à l'étude car la sensibilité du dépistage d'une lésion ischémique est assurée par la séquence en DWI mais la spécificité est réduite par la normalisation du signal en ADC, incluant donc aussi des lésions possiblement non ischémiques. Des études supplémentaires devraient explorer cette piste pour évaluer le risque ischémique chez ces patients.

Hypersignaux de la substance blanche de possible origine vasculaire

Les anomalies de signal de la substance blanche sont parmi les anomalies plus visibles à l'IRM cérébrale. On les désigne sous le nom de « leuco-encéphalopathie vasculaire ou « leucoaraïose ». Elles sont caractérisées par une hypodensité au TDM ou une augmentation du signal ou hypersignal (ou hyperintensité) dans les séquences T2 ou FLAIR. Ces lésions sont le résultat d'un processus de démyélinisation, de perte axonale et de gliose. Dans l'AAC, elles sont probablement en lien avec l'hypoperfusion chronique d'une substance blanche fragilisée par l'atteinte de la barrière hématoencéphalique (118) des vaisseaux corticaux et une accumulation de microinfarctus (119). La leucoaraïose est commune dans l'AAC. Elle touche préférentiellement les régions postérieures du cerveau (120) même si certaines études ne retrouvent pas de différence topographique avec la microangiopathie hypertensive (121). Les atteintes de la substance blanche sont associées, sur le plan clinique, à des signes allant de la réduction de l'élaboration de l'information aux troubles cognitifs majeurs (122). Les patients atteints d'AAC montrent une charge lésionnelle de la substance blanche plus importante que celle des patients sains ou atteints de la MA (indépendamment de la charge lésionnelle micro-hémorragique, autre signe de l'atteinte amyloïde) (123). Des équipes travaillent à identifier des caractéristiques morphologiques typiques et spécifiques qui permettraient de distinguer l'AAC de l'angiopathie hypertensive, ce qui pourrait avoir des conséquences radicales sur le choix thérapeutique en prévention secondaire (124).

L'augmentation des séquences de l'IRM ouvre de nouvelles possibilités diagnostiques. Ainsi, un article évalue le *peak skeletonized mean diffusivity* (PSMD), comme séquence qui aide à la mesure de l'hétérogénéité (synonyme radiologique de destruction microstructurale) de la substance blanche. Ce paramètre est augmenté dans les IRM des

patients AAC, montrant indirectement les causes de la haute incidence de troubles cognitifs chez ces patients (125). L'une des manières de calculer l'atteinte radiologique macroscopique de la microangiopathie est de visualiser en FLAIR les hypersignaux de la substance blanche périventriculaire et du centre semi ovale. La classification la plus utilisée en littérature et dans la pratique clinique est celle de Fazekas. C'est donc celle que nous avons utilisée dans notre étude. L'échelle divise la substance blanche en zone périventriculaire et zone profonde. A chaque région est attribué un score dépendant de la taille et de la confluence des lésions comme détaillé dans la partie « Patients et méthodes » et illustré à la figure 7.

Sur le plan microscopique, l'étiologie des lésions semble être différente en fonction de la localisation des hypersignaux. Les lésions périventriculaires sont liées à la combinaison d'une démyélinisation, d'une ependymite granulomateuse, d'une gliose sous-épendymaire, et d'une ischémie des petits vaisseaux. Les lésions profondes en revanche sont causées par l'ischémie chronique des petits vaisseaux (126).

Espaces périvasculaires

Ce sont des espaces (anciennement appelés espaces de Virchow-Robin) remplis de fluide qui suivent le parcours typique des vaisseaux en traversant la substance grise et blanche. Les espaces ont une intensité de signal similaire à celle du LCR sur toute les séquences. Ils sont linéaires quand on les voit parallèles au parcours d'un vaisseaux et rondes ou ovoïdales (plus petite de 3 mm) quand leur parcours est perpendiculaire au parcours d'un vaisseaux (114).

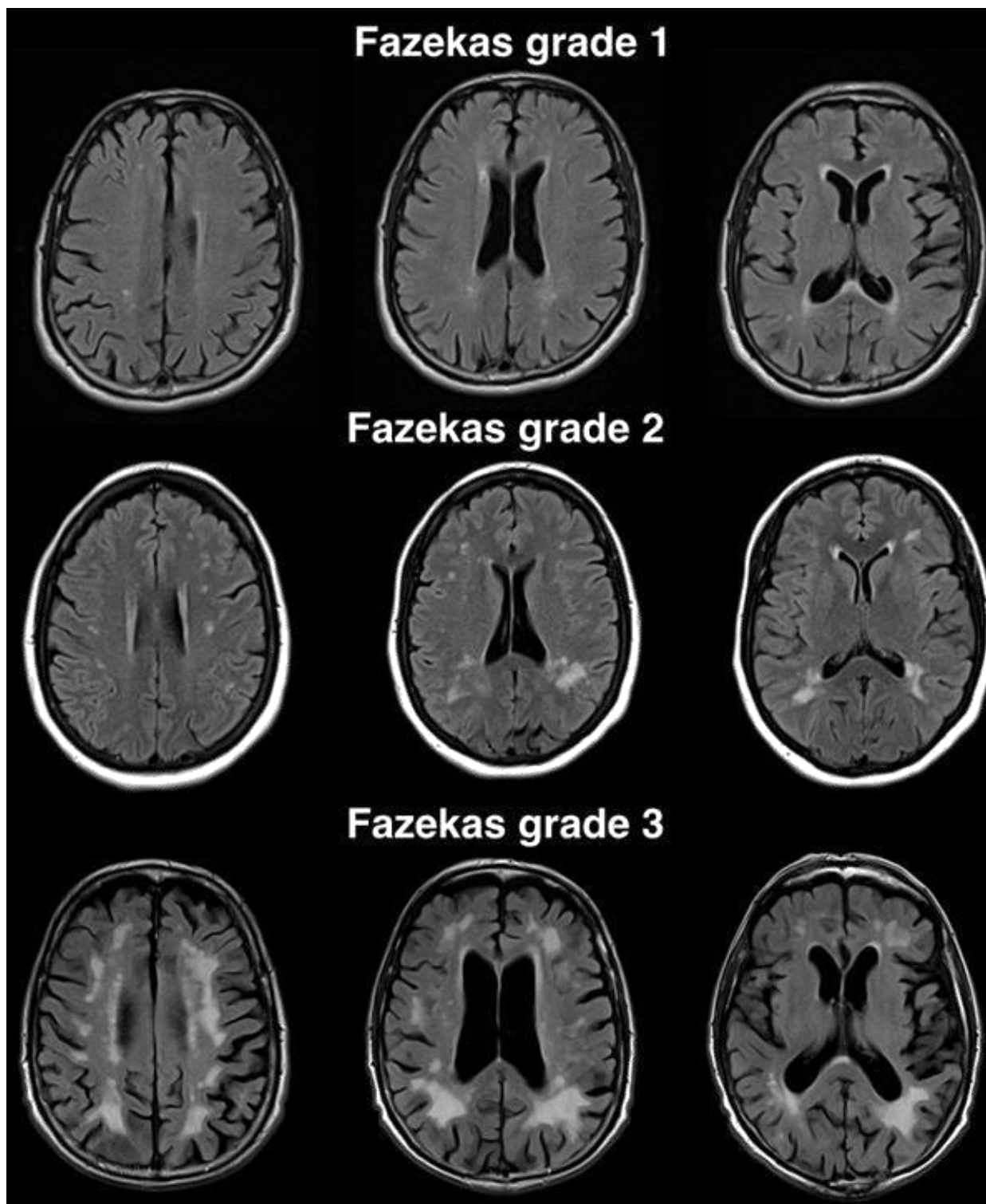


Figure 7 : Coupes axiales montrant 3 profils d'hypersignaux de la substance blanche selon la classification proposée par Fazekas en 1987 (127).

Microsaignements corticaux

Il s'agit de petites aires rondes ou ovalaires (généralement 2 à 5 mm de diamètre mais pouvant aller jusqu'à 10 mm) de baisse du signal (ou hyposignal) dans les séquences paramagnétiques comme T2* et SWI, associées à un contour hyperintense et bien délimité, non identifiées par les séquences IRM classiques. Les microsaignements (ou « *microbleeds* » en anglais) sont communs dans la population âgée saine : 17,8 % des personnes dans la sixième décennie en présentent, 38,3 % au-delà des 80 ans. Leur localisation est majoritairement lobaire, surtout pour les porteurs de l'APO E ε4 ε4. Ce type de signal est donné par la présence d'hémosidérine absorbée par les macrophages des tissus autour des vaisseaux anormalement petits, qui sont touchés par la microangiopathie (hypertensive ou amyloïde) (128). Les microsaignements sont localisés pour la plupart à la jonction cortico-sous-corticale, dans la substance grise profonde ou dans la substance blanche du tronc encéphalique ou du cervelet. Dans l'AAC, ils sont principalement localisés dans les lobes pariétaux (69), contrairement aux microsaignements hypertensifs qui ont plutôt une localisation centrale (ganglions de la base et du tronc) (128). D'autres types de lésions peuvent simuler un microsaignement, comme par exemple de grosse artérioles, des métastases hémorragiques (mélanome) ou des lésions axonales diffuses post-traumatiques. Malgré une corrélation géno-phénotypique au niveau microscopique, les spectres des conséquences cliniques est trop large pour pouvoir définir une règle. Une corrélation entre la charge en microsaignements et le risque d'hémorragie lobaire a été retrouvée, confirmant le rôle fondamental non seulement diagnostique mais aussi pronostic de ce symptôme (129). Concernant sa spécificité, la présence de microsaignements exclusivement lobaires constitue un critère qui complète ceux de Boston. Les critères de Boston dits « modifiés » sont décrits dans la partie correspondante. La localisation lobaire (ou plus rarement cérébelleuse) est tellement spécifique de l'AAC que dans des études la présence des microsaignements à localisation mixte profonde et lobaire suggère une atteinte hypertensive même si l'atteinte lobaire est importante (130). De nouvelles techniques de décompte automatisé utilisant des séquences de GRE ou SWI aideront les médecins moins expérimentés dans le diagnostic radiologique de cette maladie (131).

Hémorragie sous-arachnoïdienne de la convexité (HSAc)

L'HSAc est un saignement localisé, touchant habituellement plusieurs sillons, sans hémorragie sous-arachnoïdienne à la base du crane comme cela peut se voir dans les rupture d'anévrisme (132) (de-là sa dénomination qui spécifie qu'elle est localisée sur la convexité cérébrale). Dans un étude de l'hôpital de Boston, l'HSAc représentait 7,45 % de l'ensemble des HSA non traumatiques (132).

Le risque d'HIC symptomatique après une HSAc chez des patients avec AAC probable a été calculé à 4 % par an (133). L'augmentation du risque d'HIC chez les patients atteints de cette forme « bénigne » de saignement intracrânien fait évoquer l'hypothèse que, avant que ne survienne un épisode hémorragique majeur il y aurait une succession de modifications du parenchyme, nommées ARIA (*amyloid-related imaging abnormalities*) incluant les microsaignements, l'HSs et l'œdème vasogénique. La présence d'astrocytes activés et de microinfarctus dans d'une lésion hémorragique de ce type, fait penser qu'ils peuvent entraîner des dommages collatéraux ayant pour conséquence une augmentation du risque de saignement (134). Ces modifications seraient responsables, par des mécanismes qui restent à comprendre, de la prédisposition à la rupture de la paroi vasculaire, qui cause l'HIC après une HSs ou une HSAc (135). Le risque de survenue d'un épisode hémorragique majeur après des manifestations hémorragiques mineures est tel qu'il a été montré que les patients avec une HSAc ont les mêmes risques d'HIC et la même mortalité que les patients qui ont fait déjà une HIC (136). La présence d'HSAc est associée à un risque majoré d'HIC même après ajustement par des facteurs confondants comme l'utilisation d'antithrombotiques, les antécédents d'ICH, ou la présence d'anciennes HSs (137). Tous ces éléments nous poussent à explorer cette piste clinico-radiologique car elle pourrait donner des éléments pour stratifier le risque de saignement des patients touché par l'AAC (138).

Hémosidérose superficielle (HSs)

La sidérose superficielle (HSs) de la convexité est constituée par des dépôts d'hémosidérine, comme les microsaignements. La localisation des HSs correspond avec la localisation des zones les plus touchées par l'AAC (134). L'hémosidérose corticale est identifiée grâce à son hypo-intensité curviligne à la surface corticale sur les séquences T2*, EGR et SWI (139) (dans un étude l'HSs est retrouvée chez 47,1 % des patients atteints d'AAC (140)). Vraisemblablement, l'HSs est l'évolution naturelle d'un dépôt de sang qui s'est constitué suite à une HSA provenant des artérioles des leptoméninges ou des artérioles corticales superficielles (81) (ou l'extension vers un sillon d'une HIC (139)). La prévalence de l'hémosidérose est de 2 % chez les patients avec des troubles cognitifs et de 47 % chez les patients avec une AAC symptomatique et symptomatique (54). Elle semble associée à une augmentation de l'incidence et des récives, y compris précoces, des HIC (141) et à une aggravation des troubles cognitifs (142). Une métaanalyse de 2019 de l'équipe de Boston a démontré que, sur 1 200 patients, l'HSs (et indirectement à notre avis sa forme aiguë : l'HSAc) est le plus fort et puissant facteur de risque pour le développement d'un saignement chez les patients avec AAC (143), qu'elle est corrélée à la sévérité de l'AAC (74) et qu'elle permet de prévoir le risque d'HIC annuel (144). Cette donnée a été associée à un score semi quantitatif de localisation de l'HSs (élaboré par la même équipe, nommé « *Multifocality Score* » en anglais) que nous avons traduit en « score de multifocalité » de la HSs et que nous détaillerons dans le chapitre des méthodes de l'étude et illustré dans la figure 8.

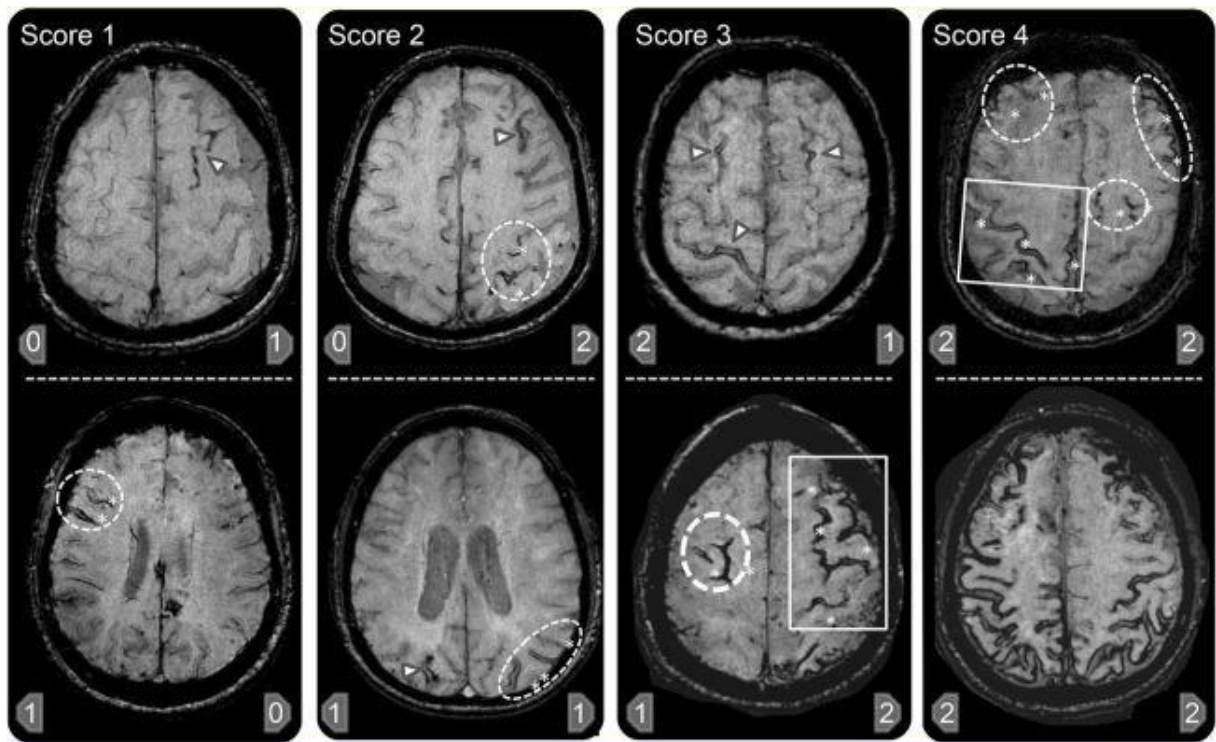


Figure 8 : Images d'IRM en T2* montrant plusieurs combinaisons du « score de multifocalité » de l'HSs.

La flèche montre l'atteinte d'un seul sillon ; le cercle montre l'HSs qui touche 2 ou 3 sillons adjacents ; et le rectangle met en évidence l'atteinte de plus de 3 sillons (144) adjacents (le score sera décrit dans le chapitre des méthodes de l'étude).

Critères de Boston classiques et modifiés

Les critères proposés en 1995 par l'équipe de Boston permettent de dépister l'AAC avec une sensibilité de 89,5% (145). L'inclusion de l'HSs dans les critères proposée par une équipe de Munich permet d'améliorer la sensibilité et de la porter à 94,7 % (140) (sans modifier la spécificité au 81%). Les auteurs concluent que l'HSs est très spécifique de l'AAC et est rare dans les autres formes d'HIC. Dans notre étude, nous avons classifié les patients sur la base des critères modifiés. Ceux-ci sont décrits dans le tableau 3.

Définie	Examen anatomopathologique complet post mortem avec :
	- Hémorragie lobaire corticale ou sous-corticale
	- AAC sévère avec vasculopathie
	- Absence d'autre diagnostic
Probable avec support pathologique	Examen anatomopathologique (post évacuation d'HIC ou biopsie corticale) avec :
	- Hémorragie lobaire corticale ou sous-corticale
	- Eléments histopathologiques de support
	- Absence d'autre diagnostic
Probable	Données cliniques et d'imagerie avec :
	- Multiples hémorragies strictement lobaires, corticales, sous-corticales ou cérébelleuses
	- ou une hémorragie isolée lobaire, corticale, sous-corticale et hémosidérose superficielle focale ou disséminée
	- Age \geq 55 ans
	- Absence d'autre cause d'hémorragie ou d'hémosidérose superficielle
Possible	Données cliniques et d'imagerie avec :
	- Une hémorragie isolée, lobaire, corticale ou sous-corticale
	- ou une hémosidérose superficielle focale ou disséminée
	- Age \geq 55 ans
	- Absence d'autre diagnostic

Tableau 3 : Critères de Boston modifiés (critères ajoutés aux critères classiques, figurés en gras) pour le diagnostic de l'angiopathie amyloïde. Une HSs disséminée touche \geq 4 sillons (140).

Imagerie moléculaire de l'amyloïde vasculaire *en vivo*

L'IRM détecte les conséquences de l'AAC mais une grande partie de ses manifestations restent silencieuses et indétectables tant qu'elles restent au stade microscopique. Des techniques d'imagerie nucléaire utilisées par la recherche mais pas encore en pratique clinique, ont un potentiel pouvoir de dépistage précoce de l'AAC. On sait que les patients AAC présentent un *uptake* de PIB (*C-Pittsburgh compound B*) augmenté à prédominance occipitale (au niveau du cortex visuel (146) et cérébelleux (147)) en comparaison aux MA (148). Le [¹⁸F]FDG-PET pourrait, en théorie, faire la différence entre une AAC et une MA sur la base sur la localisation de l'amyloïde qui est visible car positive au PET (149). Vu que la charge amyloïde de l'AAC peut être significative même chez des patients indemnes de la MA, l'interprétation des PET peut parfois causer des surestimations de l'atteinte liée

à la MA avec des faux positifs que l'on croit atteints de la MA alors qu'en réalité il s'agit plutôt d'une AAC. La question est de savoir s'il sera un jour possible et utile d'effectuer des examens pour poser le diagnostic précocement (150).

Seconde partie : travail de recherche

Abstract

Promesses et objectifs : L'hémorragie sous-arachnoïdienne focale de la convexité (HSAc) survenant chez la personne âgée, peut être une potentielle manifestation initiale d'une angiopathie amyloïde cérébrale (AAC) et observée en présence des critères radiologiques d'angiopathie amyloïde probable ou possible. L'objectif de cette étude est d'analyser les caractéristiques cliniques et radiologiques de patients touchés par l'HSAc.

Méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective analysant la clinique et l'IRM cérébrale de patients âgés de plus de 55 ans, se présentant avec une HSAc aiguë primaire, recrutés à partir d'une base de données des centres hospitaliers de Nîmes et de Montpellier.

Résultats : 50 patients (âge médian 74 ans, 68 % des femmes) ont été inclus. Des « *transient focal neurological episodes* » (TFNE) ont été observés dans 78 % des cas, montrant des symptômes progressifs dans 79 % des cas (paroxysme atteint en 5 minutes) ; 2 TFNE par patient étaient survenus en médiane avant le diagnostic de HSAc ; dans 91 % des cas de TFNE récidivants les symptômes étaient similaires ; la durée médiane de l'épisode était de 15 minutes ; les symptômes moteurs, sensitifs, phasiques et visuels ont été retrouvés respectivement chez 85 %, 69 %, 46 % et 8 % des patients ; les symptômes sensitifs étaient positifs dans 85 % des cas et les symptômes moteurs étaient négatifs chez 91% des patients ; les symptômes brachio-faciaux et brachiaux isolés étaient les plus fréquents pour ceux moteurs (respectivement 27 % et 33 %) et pour ceux sensitifs (respectivement 44 % et 26 %) ; le sillon central est touché chez 47,5 % des patients de la cohorte ; notre cohorte était constituée à 52 % de patients présentant symptômes une AAC probable, à 22 % une AAC possible et à 26 % une AAC suspectée ; 10% des patients présentaient une hémorragie intracérébrale chronique, 68 % une hémorosidrose superficielle, et 48% des microsaignements. Une corrélation positive (p -value <0.0001, en analyse multivariée) a été constaté entre la majeure étendue de la HSAc et un plus grand nombre de sillons envahis par l'HSAc.

Conclusion : Le caractère mixte sensitivomoteur et progressif des TFNE et la prévalence de TFNE moteur négatif similaire aux AIT, sont fréquents, compliquant le diagnostic différentiel. Aucune association n'a été retrouvée entre les paramètres démographiques ou clinico-radiologies et l'étendue de la surface de l'HSAc, mise à part l'association avec les nombres de sillons envahis par l'HSAc. Notre démarche descriptive et d'analyse radiologique pourrait améliorer le diagnostic de l'angiopathie amyloïde cérébrale pour une prise en charge optimale de patients à risque d'hémorragies intracérébrales lobaires.

Présentation de l'étude

Objectifs de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, menée dans les centres hospitalo-universitaires de neurologie de Nîmes et de Montpellier, portant sur des données démographiques, cliniques et radiologiques de patients atteints d'HSAC dans le cadre d'une angiopathie amyloïde probable, possible ou suspectée.

L'HSAC aiguë est considérée comme « primaire » en absence de traumatisme crânien ou d'autre condition sous-jacente (comme une thrombose veineuse cérébrale, un anévrisme, une vascularite, une endocardite, une malformation vasculaire ou un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (151–154)). Chez la personne de moins de 55 ans, l'HSAC est plus souvent en lien avec le syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible. Chez la personne âgée, l'HSAC primaire peut être idiopathique (entrent dans cette première catégorie des manifestations de l'ACC ne présentant pas encore les caractéristiques radiologiques permettant de poser le diagnostic, même « possible ») ou liée à l'AAC (151–154).

Notre objectif est de décrire en détail les caractéristiques démographiques, cliniques (essentiellement la symptomatologie des TFNE) et radiologiques (à l'IRM) des patients atteints d'AAC et d'identifier, parmi ces caractéristiques, celles qui pourraient influencer l'étendue de l'HSAC ou être influencés par cette dernière. Compte tenu de l'importance pronostique de cette manifestation qui prédispose à un risque accru d'hémorragie intracérébrale, mieux connaître les caractéristiques des HSAC est un enjeu fondamental (133,136,155). La similitude entre les symptômes des TFNE et ceux des AIT, rend le diagnostic de l'AAC parfois difficile. L'objectif final est d'améliorer le diagnostic de cette pathologie peu fréquente. Même si pour l'instant on ne dispose pas de traitement curatif, un diagnostic rapide est essentiel pour adapter les démarches thérapeutiques qui peuvent augmenter (par mésusage si on pense aux anticoagulants, ou sous-usage si on pense aux antihypertenseurs) le risque d'hémorragie intracérébrale qui entraîne, pour les formes graves, 50 % de mortalité (3) et un risque encore plus élevé de perte d'autonomie (70).

Patients et méthode

Cette étude a été conçue comme observationnelle et rétrospective sur une cohorte de patients enregistrés dans la base de données des AVC (entre juin 2008 et octobre 2020) des deux pôles de neurologie des centres universitaires hospitaliers de Nîmes et Montpellier. L'analyse du passé médical des patients et de l'histoire récente a été effectuée en consultant les dossiers des patients sur les logiciels Clinicom® sur le site de Nîmes et DxCare® sur le site de Montpellier par l'auteur. La visualisation des images d'IRM a été effectuée grâce au PACS correspondant des deux logiciels. Les critères d'inclusions étaient : l'âge > 55 ans et la présence d'une HSAC aiguë primaire symptomatique relevée par une IRM (séquences FLAIR et T2*) effectuée dans le mois suivant l'apparition des symptômes. Les critères d'exclusion étaient : un traumatisme crânien récent, un traitement anticoagulant, des troubles de la coagulation (TCA > 1,2 ou PT < 75 % ou plaquettes à un taux inférieur à $100.10^9/L$), une étiologie identifiée différente de l'AAC (syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible, thrombose veineuse centrale, anévrismes, vascularites du système nerveux centrale) et la présence d'un saignement profond de la substance grise cérébrale ou cérébelleuse et du tronc encéphalique à l'IRM. Nous avons recueilli les données démographiques (âge et sexe), les facteurs de risque cardiovasculaire (HTA, diabète, hypercholestérolémie et tabagisme), la présence d'une fibrillation auriculaire non anti-coagulée, les troubles cognitifs (suivis ou reportés par la famille), les traitements (antiagrégant plaquettaire et traitement par statine).

Concernant les symptômes de l'HSAC, nous avons détaillé les caractéristiques de la symptomatologie aiguë : l'incidence des TFNE, leur nombre avant le diagnostic radiologique initial (sur scan ou IRM), leur durée, leur caractère progressif, leur vitesse de progression (de l'apparition des symptômes jusqu'à leur apogée), leur variation chez les patients récidivants, le détail des symptômes sensitifs, moteurs ou visuels, leur localisation et leur latéralisation, le caractère positif ou négatif des symptômes, la présence de troubles de la parole ou d'autres symptômes qui ne font pas partie de la symptomatologie typique des TFNE et l'introduction d'un traitement antiépileptique.

Les IRM nous ont permis de décrire les HSAC aiguës primaires et les autres lésions de l'AAC. Nous avons considéré le degré de probabilité d'AAC (« probable », « possible » ou

« suspectée » pour les patients qui avaient une HSAC sans autre lésion hémorragique) puis les manifestations de ces hémorragies : les caractéristiques et la localisation exacte en chaque sillon de l'HSAC (nombre, score de multifocalité, présence de collections de l'HSAC, nom des sillons touchés), les caractéristiques de l'HSs (présence, score de multifocalité et localisation), les microsaignements corticaux (présence et nombre) et la présence les HIC chroniques (présence et nombre).

Les scores de multifocalité de l'HSAC et de l'HSs sont superposables comme montré dans le tableau 4. Les points de chaque hémisphère sont additionnés pour obtenir un score total pouvant aller de 0 à 4. Si le score est compris entre 0 et 1, l'HSAC/HSs est considérée comme uni-focale, tandis que si le score est égal ou supérieur à 2, elle est considérée comme multifocale (144). On considère comme « contiguës » deux lésions qui se touchent et sont localisées sur deux sillons immédiatement adjacents.

De plus, nous avons évalué les hypersignaux de la substance blanche en FLAIR (selon le score de Fazekas total et décomposé comme décrit dans le tableau 5), la présence et le nombre des lacunes, les lésions d'étiologie probablement ischémique en séquence de DWI (présence, nombre, taille et localisation). Le score de Fazekas des deux localisations (périventriculaire et profonde) est cumulé pour obtenir un score total pouvant aller de 0 à 6. Si le score est > 5 l'atteinte est considérée « sévère » (144). La description du score de Fazekas est au tableau 5.

En outre, nous avons noté le délai entre les symptômes et la réalisation de l'imagerie, l'intensité du champ magnétique engendrée par la machine et la disponibilité des séquences de DWI.

Score de multifocalité de l'HSAC par hémisphère	Droite	Gauche
Absence d'HSAC	0	0
Si ≥ 1 et < 3 sillons contigus atteints	1	1
Si 2 sillons non contiguës ou > 3 sillons contigus atteints	2	2

Score de multifocalité de l'HSs	Droite	Gauche
Si absence d'HSs	0	0
Si ≥ 1 et < 3 sillons contigus atteints	1	1
Si 2 sillons non contigus ou > 3 sillons contigus atteints	2	2

Tableau 4 : Scores de multifocalité de l'HSAC et de l'HSs.

Substance blanche périventriculaire :	
Absence de lésion	0
Point ou ligne de crayon	1
Agrégat, « halo »	2
Signaux irréguliers étendus jusqu'à la substance profonde.	3
Substance blanche profonde :	
Absence de lésions	0
Lésions ponctiformes	1
Début de confluence	2
Zone de large confluence	3

Tableau 5 : score de Fazekas décomposé

A côté de ces mesures qualitatives et semi-quantitatives, pour quantifier plus précisément l'extension de l'HSAC, nous avons mesuré l'aire de la surface des hémorragies sous-arachnoïdiennes (en mm³) grâce à un logiciel conçu par l'informaticien (PhD) du CHU de Nîmes, M. Fabricio Pereira. L'évaluation des images d'IRM (exclusivement sur l'axe axiale) a été effectuée (à l'aveugle des données cliniques), par deux observateurs (VA et DR) suivant les *Standards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging* (STRIVE) (156). Quand les séquences T2* et SWI étaient disponibles, les images T2* pesées ont été utilisées pour être congruent avec la majorité des patients dont la séquence en SWI était manquante. L'analyse des HSAC a été effectuée en séquence FLAIR. Une lésion était

considérée ischémique si elle était hyperintense en DWI et hypointense en séquence ADC et elle était exclue si elle était hypointense en T2* (à cause des possibles artefacts causés par les lésions hémorragiques). Compte tenu de l'absence de séquences T1 et T2 pour tous les patients, la dilatation des espaces périvasculaires n'a été pas analysée dans cette étude.

L'analyse génétique des allèles de l'APO E a été effectuée lors du passage en hospitalisation pour 11 patients. Aucune analyse n'a été proposée aux patients à la suite de leur inclusion dans l'étude. La ponction lombaire et les biomarqueurs du LCR n'ont été effectués que pour une minorité de patients (21 dont 16 avec dosage des biomarqueurs). Ces deux paramètres n'ont été pas été analysés compte tenu de la basse couverture de la cohorte.

L'analyse statistique a été effectuée par Mme Sabine Chabalière, biostatisticienne du CHRU de Nîmes. Les variables quantitatives ont été exprimées par leur moyenne et leur écart-type ou par leur médiane et leurs 25^{ème} et 75^{ème} percentiles en accord avec la distribution des données. Les variables qualitatives (démographiques, cliniques et radiologiques) ont été exprimées par leur effectif et leur pourcentage et ont été analysés pour les associer à la variable « aire HSAC » quantitative correspondante à l'aire de la surface de l'HSAC exprimée en mm². Au vu de la distribution des données non gaussiennes, le test du Wilcoxon Mann Withney (si facteurs qualitatifs) et le coefficient de corrélation de Spearman (si facteurs quantitatifs) ont été utilisés. Dans le cas où plusieurs facteurs ont eu une association significative en analyse univariée (seuil de sélection à $p\text{-value} \leq 0.2$), une analyse multivariée a été menée.

Résultats

50 patients atteints d'une HSAC aiguë primaire (25 de Nîmes et 25 de Montpellier) ont été inclus. Les données démographiques, les facteurs de risque cardiovasculaire et les autres paramètres analysés sont listés dans le Tableau 6. L'âge médian des patients était de 74 ans. Les patients étaient en majorité (68 %) des femmes. Environ la moitié de la cohorte présentait une HTA et/ou une dyslipidémie. Un quart de de la cohorte avait des traitements antiagrégants et un autre quart avait un traitement hypolipémiant.

Nombre de patients	50
Age médian (intervalle en années)	74 (55-93)
Sexe : femmes / hommes (% femmes)	34/16 (68%)
Hypertension artérielle	27 (54%)
Diabète	8 (16%)
Hypercholestérolémie	20 (40%)
Tabagisme	6 (12%)
Fibrillation atriale	1 (2%)
Troubles cognitifs	7 (14%)
Traitement anti-agrégant	13 (26%)
Traitement hypolipémiant	13 (26%)

Tableau 6 : démographie et anamnèse (pathologique et pharmacologique).

Les paramètres cliniques étudiés sont listés dans le tableau 7. Les patients touchés par les TFNE représentent 78 % de la cohorte. Presque la moitié (46 %) des patients avait fait plus d'un épisode avant le diagnostic. Le nombre médian d'épisode par patient est de 2. Les récurrences des TFNE étaient majoritairement similaires aux premiers épisodes (74 % à ajouter aux 17 % des patients qui ont présenté une symptomatologie enrichie mais similaire lors de l'épisode suivant) et dans 2 cas les TFNE ont été différents : un patient ayant eu un premier épisode de paresthésie a eu une récurrence caractérisée par une parésie du même hémicorps ; un patient ayant eu un premier épisode de paresthésie mono latérale du membre supérieur gauche a eu une récurrence d'une paresthésie bilatérale des membres supérieurs.

Patients de la cohorte avec TFNE	39 (78%)
Nombre de TFNE par patient (avant le diagnostic de HSAC) : médiane, intervalle	2, 1-10
Si TFNE, patients avec > 1 TFNE	23 (46%)
Si > 1 TFNE : symptômes différents	2 (9%)
Si > 1 TFNE : symptômes similaires	17 (74%)
Si > 1 TFNE avec symptômes similaire : enrichissement des symptômes	4 (17%)
Si TFNE : durée médiane, intervalle en minutes	15, 2-240
Si TFNE : symptômes progressifs	31 (79%)
Vitesse de progression TFNE (16/50 patients) : médiane ; intervalle (en minutes)	5, 0.25-15
Si TFNE : présence de symptômes sensitifs (TFNEs)	27 (69%)
Si TFNEs : latéralisation des symptômes : droite, gauche, bilatéral	17 (63%), 9 (33%), 1 (4%)
Si TFNEs : positif, négatif	23 (85%), 4 (15%)
Si TFNEs : localisation isolée au visage	2 (7%)
Si TFNEs : localisation isolée au membre supérieur	7 (26%)
Si TFNEs : localisation isolée au membre inférieur	0 (0%)
Si TFNEs : localisation au visage et au membre supérieur	12 (44%)
Si TFNEs : localisation au visage, membre supérieur et membre inférieur	1 (4%)
Si TFNEs : localisation au membre supérieur et membre inférieur	5 (19%)
Si TFNEs : localisation au visage et membre inférieur	0 (0%)
Si TFNE : présence de symptômes moteurs (TFNEm)	33 (85%)
Si TFNEm latéralisation des symptômes : droite, gauche, bilatéral	22 (67%), 10 (30%), 1 (3%)
Si TFNEm : positif, négatif	3 (9%), 30 (91%)
Si TFNEm : localisation isolée au visage	6 (18%)
Si TFNEm : localisation isolée au membre supérieur	10 (30.5%)
Si TFNEm : localisation isolée au membre inférieur	2 (6%)
Si TFNEm : localisation au visage et au membre supérieur	9 (27.5%)
Si TFNEm : localisation au visage, membre supérieur et membre inférieur	1 (3%)
Si TFNEm : localisation au membre supérieur et membre inférieur	5 (15%)
Si TFNEm : localisation au visage et membre inférieur	0 (0%)
Si TFNE : symptômes visuels (TFNEv)	3 (8%)
Si TFNEv latéralisation des symptômes : droite (%), gauche (%), bilatéral	2 (67%), 1 (33%), 0 (0%)
Si TFNEv : positif (%), négatif	1 (33%), 2 (67%)
Si TFNE : symptômes dysphasique	18 (46%)
Patients de la cohorte avec : Céphalées	11 (22%)
Patients de la cohorte avec : Confusion/troubles de la vigilance (sans myoclonie)	4 (8%)
Patients de la cohorte avec : Nausées et vomissements	3 (6%)
Patients de la cohorte avec : Troubles de la vigilance avec myoclonies bilatérales	3 (6%)
Patients de la cohorte avec : Irritabilité	1 (2%)
Patients de la cohorte avec : Ralentissement idéomoteur	1 (2%)
Patients de la cohorte avec : Vertiges sur la cohorte	1 (2%)
Corrélation positive entre symptômes et localisation de l'HSAC	42 (84%)

Tableau 7 : Paramètres cliniques des TFNE étudiés.

La durée médiane des épisodes était 15 minutes. La présence des symptômes progressifs (pour la plupart « ascendants » de la main le long du bras) a été constatée chez 79 % des patients qui ont fait un TFNE. La vitesse de progression du TFNE a été décrite dans les dossiers consultés pour 16 des 31 qui ont eu une symptomatologie progressive et elle était de 5 minutes en médiane, pouvant aller de 0,25 minute (15 secondes) à 15 minutes. Dans les 15 patients restants, la symptomatologie a été d'apparition brutale ou l'information n'était pas disponible.

Les TFNE sensitifs (purs ou sensitivomoteurs) représentaient 69 % du total des TFNE. Les symptômes sensitifs étaient, pour la grande majorité, positifs (paresthésie plutôt à type d'engourdissement) et, pour une minorité, négatifs (réduction de la sensibilité tactile). La manifestation sensitive la plus fréquente est la paresthésie des membres supérieurs avec une ascension proximale définie par certains patients « en tache d'huile », progressant parfois jusqu'à l'atteinte héli-corporelle.

Les TFNE moteurs (purs ou sensitivomoteurs) touchaient 85 % des patients ayant fait un TFNE. La plupart des patients avait des signes négatifs à type de parésie (pas de plégie reportée) et une minorité avaient des signes positifs à type crampes ou d'hypertonie. La localisation des symptômes moteurs était à prédominance brachiale et brachio-faciale (27 % et 33 % respectivement). Les symptômes sensitifs et moteurs étaient superposés chez les mêmes patients (au cours du même épisode ou de plusieurs épisodes) dans 56 % des cas (données non montrées). Les TFNE sensitifs ont été retrouvés isolément, sans manifestations motrices, chez 5 cas soit 13 % des patients ayant fait un TFNE. Les TFNE moteurs ont été isolés sans manifestations sensitives chez 11 cas soit 28 % des patients avec TFNE (données non montrées).

Sur le plan des symptômes visuels, l'incidence était faible avec des symptômes négatifs à type de scotomes et positifs à type flashes. Il est intéressant de remarquer que dans 2 des 3 cas présentant des symptômes visuels (1 négatif et 1 positif) ont a remarqué que la durée des épisodes était plus longue : 90 et 240 minutes respectivement (donnés non montrées). Une atteinte du langage a été rapportée dans 46 % des cas.

Parmi les symptômes non sensitivo-moteurs, on a retrouvé un syndrome confusionnel chez 6 patients : 4 patients confus dont une victime de chute, une patiente avec un

trouble du comportement à type d'irascibilité (patiente avec troubles cognitifs connus), un patient avec un ralentissement idéomoteur.

L'HSAC a probablement déclenché une crise tonico-clonique secondairement généralisée évoquant une étiologie épileptique (avec hémiparésie post-ictale au décours) chez 3 patients sur 50. D'autres symptômes ont été relevés chez une minorité de patients : des céphalées, des troubles de la vigilance, des nausées et/ou vomissements, des vertiges.

Dans 84 % des cas, la manifestation clinique latéralisée du TFNE était compatible avec à une lésion d'HSAC controlatérale évidente et une patiente a eu des céphalées hémicrâniennes homolatérales à la lésion hémorragique. Les 16 % restant sont composés par des patients avec une symptomatologie non latéralisée comme une confusion, des vomissements, des céphalées, une photophobie ou des nausées. Suite au diagnostic de TFNE, 78 % des patients ont reçu un traitement antiépileptique (détails dans le tableau 8).

Traitement antiépileptique débuté sur la cohorte	39 (78%)
Lévétiracétam	20 (51%)
Lamotrigine	12 (31%)
Lacosamide	5 (13%)
Carbamazépine	1 (2.5%)
Valproate et lacosamide associés	1 (2.5%)

Tableau 8 : Détails de l'intervention pharmacologique après un TFNE.

En suivant les critères de Boston modifiés (tableau 3) dans notre cohorte, nous avons classifié 26 patients (52 %) en AAC « probable », 11 patients (22 %) en AAC « possible » et 13 patients (26 %) en AAC « suspectée ». Parmi les 13 patients avec AAC suspectée, 10 ont eu des TFNE, et 5 patients présentaient au moins 2 HSAs (données non montrés).

Comme montré dans le tableau 9, la médiane des sillons touchés par l'HSaC pour chaque patient était de 1. Plus d'un sillon était atteint dans 42 % des patients. Le score de multifocalité de l'HSAs était en moyenne à 1 avec des lésions multifocales (atteinte de plus de 3 sillons) chez 12 % des patients. Une collection de l'HSAs a été observée chez 3 patients, pour 2 d'entre eux elle touchait le sillon central. Le nombre total de sillons touchés était de 84 pour l'ensemble des 50 patients. Ils étaient localisés au niveau du sillon central dans presque la moitié des cas et dans le sillon pré-central dans 17 % des cas.

Parmi les 68 % de patients présentant de l'HSs, celle-ci est qualifiée de « multifocale » (selon le score décrit précédemment) chez près de la moitié de la cohorte (tableau 10). Des microsaignements corticaux lobaires étaient également présents chez la moitié des patients. La présence d'HIC a été remarquée chez 10 % des patients, avec une moyenne de 1 HIC par patient.

Les score de Fazekas pour les hypersignaux de la substance blanche étaient en médiane de 3 en total, 2 aux espaces périventriculaires et 0 aux ganglions de la base. L'atteinte sévère (Fazekas scoré à 5-6) touchait 4 patients de la cohorte.

Des lacunes de possible étiologie ischémique, ont été retrouvées chez 3 patients (elles étaient toutes corticales, uniques, avec une taille inférieure à 10 mm). Des lésions ischémiques corticales en séquence de DWI ont été retrouvées également chez 3 patients de la cohorte (données des 3 derniers items non montrés).

Nombre de sillons touchés par l'HSAs : médiane ; intervalle	1 ; 1-5
Nombre de patients avec plus d'un sillon touché par l'HSAs	21 (42%)
Score de multifocalité de l'HSAs : médian ; intervalle	1 ; 1-2
Nombre de patients avec une HSAC multifocale	6 (12%)
Patients avec 1 collection d'hémorragies sous-arachnoïdienne	3 (6%)

Nombre de sillons touchés par l'HSAC sur l'ensemble des 50 patients	84
Sillon touché :	
Central	40 (47.5%)
Précentral	14 (17%)
Postcentral	5 (6%)
Interpariétal	4 (5%)
Frontal supérieur	3 (3.5%)
Frontal inférieur	3 (3.5%)
Latéral	3 (3.5%)
Temporal supérieur	3 (3.5%)
Pariéto-occipital	2 (2.5%)
Temporal inférieur	2 (2.5%)
Temporo-pariétal	2 (2.5%)
Calcarin	1 (1%)
Sous-pariétal	1 (1%)
Temporo-occipital	1 (1%)

Tableau 9 : Caractéristiques de l'HSAC et distribution sur les sillons de la cohorte.

Patients avec HSs (focale et multifocale)	34 (68%)
Patients avec HSs focale	12 (24%)
Patients avec HSs disséminée	22 (44%)
Score de multifocalité de l'HSs : médiane, intervalle	2, 1-4
Score de multifocalité de l'HSs à 1	7 (14%)
Score de multifocalité de l'HSs à 2	15 (30%)
Score de multifocalité de l'HSs à 3	2 (4%)
Score de multifocalité de l'HSs à 4	10 (20%)
Patients avec une HSs multifocale	27 (54%)

Patients avec une HIC (%)	5 (10%)
Si présents, nombre d'HIC chroniques par patient : médiane ; intervalle	1;1-3

Patients avec des microsaignements corticaux	24 (48%)
Nombre de microsaignement par patient : médiane ; intervalle	4.5, 1-49

Tableau 10 : Les autres manifestations hémorragiques de l'AAC : HSs, HIC et microsaignements.

Pour la grande majorité d'entre eux (96 %), les patients ont reçu une IRM en urgence dans les 24 heures de l'apparition des symptômes, considérés comme une alerte AVC. Une petite minorité avait reçu une IRM à 3 T ou avec la séquence SWI (tableau 11).

Pourcentage d'IRM à 1,5 Tesla / d'IRM à 3 Tesla	96%/4%
Pourcentage d'IRM en séquences paramagnétiques T2*/SWI (%)	96%/4%
Pourcentage de séquences de DWI (%)	96%

Tableau 11 : Séquences des IRM disponibles pour les patients de la cohorte.

Aucun patient n'est décédé pendant l'hospitalisation justifiée par les symptômes initiaux. Tous les patients ont reçu une exploration vasculaire faite par angioscanner des TSA, IRM TOF, échodoppler des TSA et, pour 3 cas, l'exploration a été poussée jusqu'à l'artériographie.

La ponction lombaire a été réalisée chez 21 patients dont 16 ont eu une analyse des biomarqueurs de maladie neurodégénérative (non pris en compte dans cette étude).

L'analyse univariée des critères exposés jusqu'ici associée à l'étendue (en mm²) de la surface n'a pas montré de différence statistique entre les groupes, à part une association entre la réduction de l'aire de l'HSAC et l'antécédent de d'intoxication tabagique (*p-value* = 0.0242). Tous les critères étudiés sont montrés dans le tableau 12.

Pour l'analyse multivariée, 6 variables ont été retenues (*p-value* des analyses univariées inférieure à 0.2). Un modèle mixte sans effet aléatoire a été mis en œuvre et une sélection *backward* à la main a été faite. A chaque étape la variable dont la *p-value* était la plus grande a été enlevée. Le tableau 13 résume les différentes étapes jusqu'au modèle final qui montre une seule variable significative : le nombre de sillon touché par l'HSAC.

	N	moyenne	médiane	intervalle	Iqr(Q1;Q3)	p-value
Sexe						
Femmes	34	2240.64	2169.66	[108.86;7940.4]	[731.25;3325.48]	0.763
Hommes	16	2903.46	2491	[78.75;9455.63]	[390.50;4096.13]	
HTA						
Oui	27	2718.85	2161.5	[140.25;9455.63]	[703.83;4067.25]	0.4248
Non	23	2140.35	2177.81	[78.75;7940.4]	[327.01;3325.48]	
Diabète						
Oui	8	2224.13	2169.66	[108.86;7940.4]	[453.99;3325.48]	0.5516
Non	42	3652.95	3111.6	[78.75;9455.63]	[422.04;6310.98]	
Dyslipidémie						
Oui	20	2783.76	2356.69	[152.09;9455.63]	[1001.55;3720.75]	0.1455
Non	30	1956.21	837.31	[78.75;8275.78]	[257.27;3302.72]	
Tabagisme						
Oui	6	2658.67	2271.96	[108.86;9455.63]	[718.31;3735.19]	0.0242
Non	44	942.60	237.900	[78.75;2821.5]	[152.09;2127.5]	
FA						
Oui	1	2452.23	2161.5	[78.75;9455.63]	[453.99;3697.2]	0.8353
Non	49	2477.64	2477.64	[2477.64;2477.64]	[2477.64;2477.64]	
Troubles cognitifs						
Oui	7	2626.84	2235.75	[78.75;9455.63]	[705.37;3720.75]	0.2293
Non	43	1383.25	453.99	[163.80;4760.25]	[284.70;2961.75]	
AAP						
Oui	13	2644.71	2235.75	[78.75;9455.63]	[731.25;3720.75]	0.3305
Non	37	1906.36	851.71	[140.25;6177.14]	[453.99;2854.5]	
Statines						
Oui	13	2704.04	2308.17	[78.75;9455.63]	[1001.55;3720.75]	0.1017
Non	37	1737.52	703.82	[108.86;8275.78]	[323.43;2821.5]	
TNFE						
Non	11	2219.51	1410.75	[108.86;7940.4]	[292.54;3634.13]	0.6734
Oui	39	2518.52	2177.81	[78.75;9455.63]	[703.82;3720.75]	
Céphalées						
Non	39	2458.01	2161.5	[78.75;9455.63]	[327.00;3749.62]	1
Oui	11	2434.05	2308.17	[108.86;7940.4]	[851.71;3325.48]	
TFNE progressif						
Oui	27	2404.5	2177.81	[140.25;8275.78]	[327.00;3720.75]	0.3165
Non	8	3381.6	2544.63	[323.43;9455.63]	[1678.5;4413.75]	

Continue

	N	moyenne	médiane	intervalle	Iqr(Q1;Q3)	p-value
HSs (Focale ou multifocale)						
0	16	2407.41	2138.01	[108.86;9455.63]	[307.98;2675.1]	0.2716
D [2/2/4)	10	2329.47	2743.13	[284.70;4125]	[705.37;3634.13]	
F [1/1/2)	5	1970.62	2161.5	[191.09;3964.12]	[210.92;3325.48]	
D [1/1/2)	3	544.76	703.82	[78.75;851.71]	[78.75;851.71]	
D [1/2/3)	1	2477.64	2477.64	[2477.64;2477.64]	[2477.64;2477.64]	
F [0/1/1)	6	2791.79	2517.87	[140.25;6414.38]	[1410.75;3749.62]	
D [0/2/2)	2	5468.7	5468.7	[4760.25;6177.14]	[4760.25;6177.14]	
D [2/0/2)	5	2113.58	1605.89	[163.80;4346.19]	[731.24;3720.75]	
F [1/0/1)	1	8275.78	8275.78	[8275.78;8275.78]	[8275.78;8275.78]	
D [2/1/3)	1	327.00	327.00	[327.00;327.00]	[327.00;327.00]	
HSs						
Non	16	2407.41	2138.01	[108.86;9455.63]	[307.98;2675.1]	0.4991
Oui	34	2474.07	2319.57	[78.75;8275.78]	[703.82;3720.75]	
AAC						
suspectée	13	2605.06	2098.2	[152.08;9455.63]	[323.43;2821.5]	0.8888
probable	26	2405.37	2469.96	[78.75;8275.78]	[705.37;3697.2]	
possible	11	2384.7	2127.5	[140.25;6414.38]	[327.00;4760.25]	
HSAc centrale						
Non	12	2073.06	1754.47	[78.75;7940.4]	[373.27;2581.33]	0.4467
Oui	38	2572.64	2327.73	[108.86;9455.63]	[703.82;3720.75]	
HSAc précentrale						
Oui	14	3215.54	3479.8	[78.75;9455.63]	[851.71;4346.19]	0.1839
Non	36	2156.1	2144.5	[108.86;8275.78]	[390.49;2881.37]	
HSAc postcentrale						
Oui	5	4077.56	2127.5	[1946.25;9455.63]	[2098.2;4760.25]	0.2444
Non	45	2272.21	2177.81	[78.75;8275.78]	[327.00;3634.13]	

Tableau 12 : Analyse univariée pour l'association avec l'aire de la surface de l'HSAc.

N : nombre des patients du groupe analysé ; Iqr(Q1;Q3) : analyse du premier au troisième quantile. La moyenne, la médiane, l'intervalle et les quantiles sont exprimés en mm².

Variable	Ordre de retrait	p-value
Dyslipidémie	2	0.8728
Tabagisme	5	0.2494
Statine	3	0.4468
HSAC sillon précentrale	1	0.8895
Score de Fazekas périventriculaire	4	0.2256
Nombre de sillons touchés par HSAC		<0.0001

Tableau 13 : Analyse multivariée des paramètres avec p-value < 0,2 en analyse univariée.

Le génotype des APO E a été étudié chez 11 patients : 6 patients avaient une APO E homozygote $\epsilon 3/\epsilon 3$, la forme hétérozygote APO E $\epsilon 3/\epsilon 4$ était présente chez 3 patients, et 2 patients possédaient la forme hétérozygote $\epsilon 3/\epsilon 2$. Le faible nombre de données sur les génotypes des patients n'a pas rendu possible une analyse univariée d'une association de cette variable avec l'étendue de l'HSAs.

Discussion

Dans cette étude nous avons décrit précisément les traits dominants et les particularités des expressions symptomatologiques et d'imagerie par IRM de la plus vaste série de patients âgée de > 55 ans avec une HSAC aiguë non traumatique présente à l'heure actuelle en littérature.

Pour les données démographiques, anamnestiques et cliniques, nous avons comparé notre cohorte à celles déjà publiées au cours des 8 dernières années, qui étaient plus ou moins homogènes avec la nôtre en terme de taille et de données analysées (Stanton et al.(157), Raposo et al. (79), Charidimou et al. en 2012 (77) et en 2018 (74) et une méta-analyse sortie mai 2021 (27) de Smith et al.).

Notre cohorte était composée d'une majorité de femmes (68 %) à différence d'une autre cohorte comparable où les patientes ne représentaient que la moitié (74). Cette différence peut nous suggérer une observation : les femmes sont également touchées par l'AAC et ses conséquences, à la différence des hématomes hypertensifs profonds ou lobaires où les hommes sont plus à risque à cause de leur risque cardiovasculaire plus élevé. Cela est corroboré par la constatation que les femmes de notre cohorte

sont plus jeunes (de 2,4 ans en médiane), donc avec moins de risque cerebrovasculaire, mais qu'elles sont plus atteintes, évoquant indirectement que l'AAC ne partage pas les mêmes facteurs de risque que les hématomes hypertensifs. Cette donnée est également compatible avec la démographie (avec trois quart de femmes) de deux cohortes de patients atteints d'HIC avec AAC (une américaine (158) et l'autre japonaise (159)).

Tous les autres paramètres anamnestiques étaient superposables aux cohortes déjà décrites en littérature (151–154): l'âge supérieure à 70 ans ; l'HTA dans la moitié de la cohorte, pas plus que les patients avec une HIC lobaire lié à l'AAC, pas plus que la population générale et moins des patients avec une HIC lobaire hypertensif non lié à l'AAC (80%) ; le diabète dans 15% des cas identique à la cohorte américaine comparable ; l'hypercholestérolémie (40%) retrouvée entre le 64% d'une cohorte américaine et le 16% d'une cohorte anglaise (157) ; la prévalence du tabagisme n'est pas différentes de deux cohortes publiées (12% vs 13% vs 26%) ; la prévalence très faible de la FA déjà identifiée ; pas de données en littérature sur les troubles cognitifs des patients avec HSAC mais c'est intéressant remarquer que des patients de notre cohorte de ce type ont eu un épisode confusionnel et un ralentissement idéomoteur quand les sillons touchés, était les frontal et le temporal (manifestation épileptique ou possible élargissement du spectre des TFNE induit par la CSD ?) ; la prévalence d'un quart des patients traités par aspirine comparable à celle de deux cohortes publiées ; les statines étaient administrées aux 25% des patients contre 50% d'une autre cohorte avec le double de patients avec hypercholestérolémie (presque une absence de données en ce sens). Une association entre ces paramètres (démographique et anamnestique) et l'aire des HSAC n'a été pas retrouvés.

Le tabagisme se corrèle avec une réduction de l'étendue en analyse univariée (p-value = 0.0242) mais le résultat n'est pas retrouvé lors de l'analyse multivariée (p-value = 0.2494), et probablement s'agit d'un hasard statistique, et ce résultat va contre toute la littérature ¹ (160) (161) (162): une études suédoise prospective, sur 30 000 patients a montré que seul le tabagisme était un facteur de risque d'hémorragie lobaire (et pas l'HTA, le diabète ou l'hypertriglycéridémie comme pour les hématomes profonds) (163).

C'est intéressant mettre en évidence que les patients sous traitement antiagrégant plaquettaire (monothérapie pour toute la cohorte) ne présentent pas une augmentation de la surface hémorragique (au moins selon la puissance statistique de notre cohorte) par rapport au patient sans antiagrégant. Ça serait intéressant avoir plus de données sur ce sujet à cause de l'enjeu thérapeutique en prévention secondaire des épisode athéro-thrombotique. Une métaanalyse avait montré comme les HIC lobaires chez des patients avec AAC, était associé de façon indépendante à l'utilisation de l'aspirine (164). Actuellement est indication d'experts de ne pas traiter par antiagrégant sauf en cas de risque ischémique évalué comme plus importante que le risque hémorragique.

Le traitement hypolipémiant qui a été remarqué être responsable de l'augmentation de l'incidence des hémorragies intracérébrales (165), n'a pas non plus causé apparemment une extension du saignement sur notre cohorte. Des récentes données d'une métaanalyse vont en faveur de la possibilité que les statines peuvent être associées à une augmentation du risque hémorragique que pour les HIC profonde et pas lobaire (166). Comprendre dans quel profil de patient on peut utiliser ces médicaments, pourrait faciliter les décisions de traitement chez des patients à haut risque athéro-thrombotique.

Nous avons décrit en détails les types de modification d'un TNFE lors il change de présentation chez le même patient. Le caractère progressif et ascendant des TFNE est beaucoup plus fréquent (80%) que sur une autre cohorte (32%) cohorte légèrement comparable décrite dans un article en 2012. Ce trait retrouvé si fréquemment chez nos patients, probablement est juste le reflet de la spécificité du symptôme TFNE chez les

patients atteints d'une HSAC, en lien à la conséquence clinique progressive d'un mécanisme physio-pathologique progressif comme celui de la CSD. A ce sujet, même si sur une partie de la cohorte, on a décrit la vitesse de progression du symptôme. C'est intéressant remarquer que pas seulement le TFNE sensitif était progressif mais aussi le TFNE moteur. C'est l'équivalence clinique de l'avancement du CSD dont on connaît la vitesse sur le modèle animal correspondant à 3 mm/min (mesure très invasive).

On constate une différence importante entre les TNFE moteurs négatifs (parétiques similaire à un AIT) de notre cohorte et les autres : trois quart de notre cohorte contre la moitié (167) ou un quart des patients sur 5 cohortes des derniers 10 ans). Cette discordance peut être expliquée par le fait que la prévalence de ces symptômes est encore peu connue et que les cohortes jusqu'ici étudiées n'ont pas encore exploré tout le possible spectre symptomatologique du TFNE. Par exemple, nous avons décrit des TFNE itératifs non stéréotypes chez 2 patients (une récurrence secondairement bilatérale et épisode sensitif suivi par un épisode moteur) et d'autres s'enrichissant lors des récurrences. Dans ce contexte c'est possible donc retrouver des différences de cohorte en cohorte. La présence de patients avec AAC que suspectée n'a pas d'influence à notre avis car les patients sans critères radiologiques d'AAC ont été victimes de TFNE presque exclusivement sensitivomoteurs n'influençant pas cette constatation. Une autre possibilité de cette discordance peut être liée la méthode d'inclusion de ces patients : la plupart d'entre eux ont été inclus progressivement dans une base de donnée des cliniciens travaillant en unité neurovasculaire et donc ont été identifiés plus de patients s'adressant aux urgences pour un déficit moteur (pour tous plus interprétable comme signe d'AVC) qu'une paresthésie auto-résolutive après 15 minutes. Peu probable à notre avis que les manifestations négatives motrices plus fréquentes ont été induites par des AIT (on rappelle la prédisposition à l'ischémique du parenchyme touché par l'AAC) : nos patients avaient une charge en lésions ischémiques faible comparée à la littérature (74) (3 patients avec une lacune et 3 patients avec des lésions corticales en DWI). Malgré toutes ces hypothèses la seule chose qu'on peut affirmer est que, si le spectre des TFNE en réalité est plus sur le versant moteur négatif que comme pensé auparavant, cela pose plus de problème de diagnostic différentiel avec les AIT, avec les possibles conséquences néfaste au long terme en cas de manque de correction du diagnostic initial, en lien au début des traitements antithrombotiques.

Au sujet des TFNE moteurs positifs, nous avons retrouvé en 9% de la cohorte le symptôme décrit comme « hypertonie » (souvent progressive), pas décrit avant. Deux possibilités s'ouvrent : soit on élargi le spectre des symptômes des TFNE ; soit on peut superposer ce symptôme à celui déjà décrit dans la littérature anglophone de « *limb shaking* », qui est non négligeable dans les autres cohorte (15-20%), mais absent dans la nôtre.

Aucun TFNE s'est caractérisé par une atteinte facio-crurale (avec le membre supérieur épargné). Si on suit la théorie de la « *cortical spreading depression* » l'épuisement électrique du parenchyme cérébrale proposé comme model de ce phénomène, se propage sur des zones adjacentes : les aires corticales sensibles et motrices du visage et du membre inférieur sont distantes et séparées par les aires du membre supérieur et du tronc.

Vu la prévalence de troubles cognitifs multifactoriels (d'étiologie ischémique, hémorragique, neurodégénérative), chez ces malades, n'étonne pas la présence dans les symptômes reportés d'une syndrome confusionnel avec délire (pour HSAc dans le sillon frontal inférieur), un ralentissement idéomoteur (sillon latéral) et une irritabilité, à démonstration que l'HSAc est capable de déclencher une décompensation cognitive chez les patients gériatriques avec des faibles réserves dans ce domaine.

On a des données comparables et superposables à ceux déjà présents dans la littérature : trois quart des patients avec HSAc sont victimes d'un TFNE ; la récurrence est très fréquente se présentant en environ la moitié des patients (on ajoute qu'elle est fréquente même avant le diagnostic) ; les épisodes sont stéréotypés de façon comparable même si on a retrouvé un pourcentage plus bas (74% vs 90% d'une autre cohorte) probablement parce que on a mieux détaillé chaque épisode mettant en évidence plus de différences entre chaque épisodes ; la durée est similaire avec le 30-40% des épisodes se terminant après 30 minutes et le 96%-100% se terminant après 3 heures ; la fréquence des symptômes sensitifs est comparable (69% dans notre cohorte et respectivement 64%,52%,47%,50%,53% pour les autres comparées) ; les TFNE visuels, dysphasique et les céphalées associés ont une fréquence comparable à celle des autres cohortes.

La localisation du TFNE, dans notre cohorte, a été toujours compatibles avec la localisation de HSAC, même si on ne peut pas conclure à l'absence d'interaction avec les HSs parce que cette dernière était plus importante (quand présente) du même côté que l'HSAC. Dans un seul cas l'HSs était plus importante contre-latéralement à l'HSAC avec un TFNE donné par le côté de l'HSAC. Malgré l'absence de significativité, cette donnée est compatible avec d'autres études qui remarquent que l'HSAC est responsable des TFNE mais pas les HSs (75).

En synthèse on peut identifier le profil symptomatologique plus fréquent dans notre cohorte : une femme victime d'une parésie ascendante du membre supérieur, envahissante le membre inférieur et/ou le visage avec un apogée clinique dans les 5 minutes, durant 15 minutes en tout, s'associant dans la moitié des cas à des paresthésies à type d'engourdissement du même hémicorps, à départ des doigts de la main montant principalement jusqu'au visage (ou à l'angle de la bouche ou labiale homolatérale) comme une «tache d'huile » qui avance.

Enfin, sur le plan des TFNE il n'y a pas d'association entre eux ou un symptôme en particulier et l'extension de la surface de l'HSAs. Ça pourrait suggérer un caractère non quantité-dépendant (ou non surface dépendant) du seuil de déclenchement de la dépression électrique responsable, on suppose, des manifestations cliniques à type TFNE. Similairement on ne retrouve pas davantage de manifestation progressive ascendante des TFNE en lien avec la surface cérébrale touchée par le sang. Les céphalées non plus ont été associées à une quantité majeure d'extravasation sanguine, confirmant la aussi le caractère non quantité-dépendant de mécanisme de déclenchement de la douleur induite par l'atteinte vasculaire intracrânienne.

Un traitement médical antiépileptique a été débuté chez la majorité des patients avec les molécules connues pour être les mieux tolérées chez la personne âgée. En littérature est présente qu'une série de « case report », qui suggère une efficacité de ce traitement (72) mais les mécanismes ne sont pas encore connus.

Pour la première fois à notre connaissance, nous avons décrit le nombre et le nom des sillons envahis par le «Tsunami » (135) de l'HSAC montrant que, en aigu presque la moitié de notre cohorte avait bien deux sillons atteints, signe d'une hémorragie plus importante. Nous avons appliqué le score de multifocalité (ou « *Multifocality score* ») pour la première

fois sur l'HSaC mettant en évidence 6/50 patients avec une charge hémorragique aigue multifocale. L'utilisation de ce score appliqué comme nous avons fait pour la première fois à l'HSaC, ça serait à utiliser dans des études prospectives pour en évaluer son intérêt en terme pronostic.

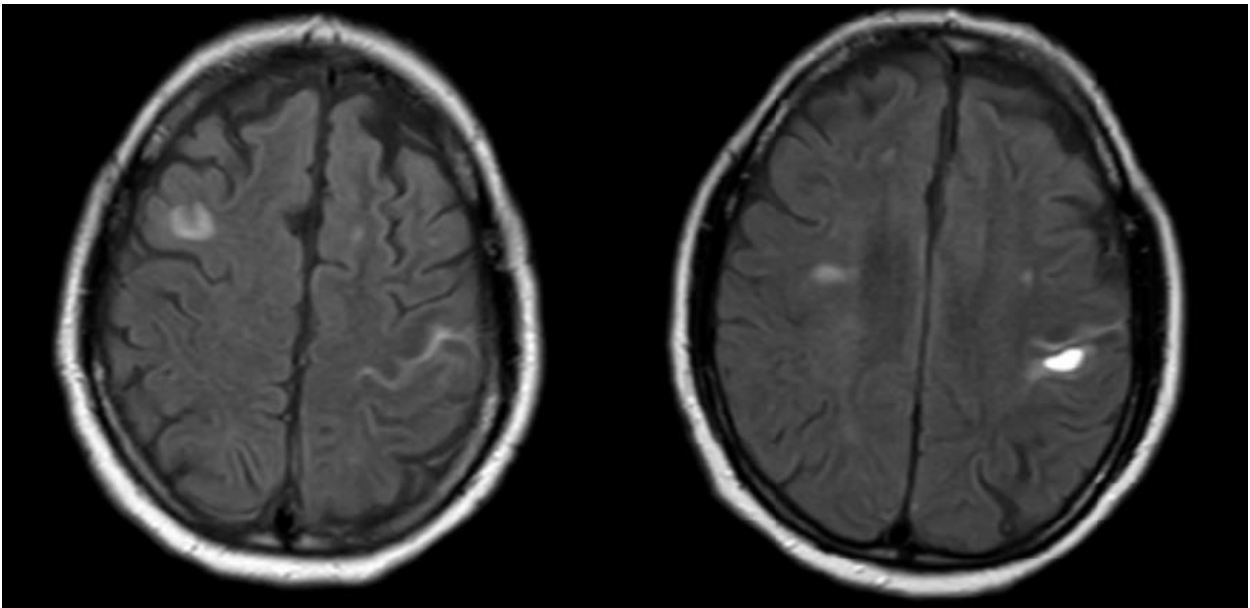


Figure 9 : Patient de la cohorte avec HSaC dans le sillon central droit et précentral gauche.

Pas de surprise sur le versant de la localisation des HSAC. On a constaté et mesuré en fait, la pourcentage de sillons touchés par HSAC. Autour de l'aire motrice et sensitive sur les deux versants du sillon central il y a plus d'atteinte hémorragique (par exemple comme montré dans l'image 9). Ici on rappelle le biais de sélection de ces patients qui sont identifiés quand le TFNE est bruyant, forcément plus facilement quand déclenche des symptômes sensitivomoteurs d'un hémicorps (sillons central, pré-central et post-central). Il n'y a pas d'éléments qui peuvent suggérer une prédisposition majeure de cette région de la convexité si on réfléchit sans ce biais. On soutient cette observation avec le fait que sur 84 sillons saisis par la présence de l'HSAC, le 30% n'étaient pas dans l'aire sensitivomotrice primaire.

La prévalence de l'HSs est comparable avec la cohorte plus homogène (74) à la nôtre (68% vs 82% ou 95% vs 82% si on exclut les patients avec AAC suspectée) avec une atteinte multifocale définie par le score de multifocalité > 2 similaire dans les deux cohortes à environ 50%. On a retrouvé le 10% des patients avec une HIC, cette donnée se place au milieu des valeurs retrouvées en littérature sur les plus grandes cohortes de HSAC (0% (168) et 30% (167)).

Les microsaignements touchent la moitié des patients à différence de la cohorte plus comparé jusqu'à maintenant où ils touchaient le 90% (l'étude avait tous les patients avec AAC possible ou probable). Une cohorte plus ancienne du même auteur retrouvait un taux superposable au notre de 50 % de patients avec microsaignements.

L'aire hémorragique n'est pas différente entre les patients avec AAC suspectée, possibles ou probables au moins selon nos données actuelles. Ces données ne sont pas conclusives pour définir la possibilité d'utiliser ce paramètre quantitatif de notre étude (l'étendue de la surface hémorragique) pour améliorer les capacités diagnostiques des critères de Boston. Notre idée d'ajouter les patients avec AAC suspectée, justifiée par la très haute spécificité des TFNE (169) et des HSAC à l'IRM (78) dans le contexte d'AAC et par le fait que 90% des HSAC évoluent vers HSs (168) (qui fait partie des critères radiologiques d'AAC), a été conforté par la présence en 10 sur 13 patients TFNE typiques dont 5 patients présentaient au moins 2 HSAs.

L'analyse et la recherche d'association entre l'aire des HSAs et les autres facteurs analysés de cette étude a retrouvé une seule corrélation avec les nombres des sillons touchés. Ce n'est pas surprenant car une extension majeure de l'hémorragie s'étale forcément sur une surface cérébrale majeure.

L'atteinte de la microangiopathie non hémorragique, caractérisée par les hypersignaux de la substance blanche, scorée avec la méthode de Fazekas, est moins importante dans notre cohorte (8% de score Fazekas >4) en comparaison au 30% de la cohorte plus homogène retrouvée (117). Possible le rôle atténuant des patients avec AAC suspectée sur cet aspect, qui est en cause probablement aussi dans la plus basse incidence de lésions ischémiques en séquence DWI (170) sous réserve que ce qui était décrit en littérature par Beitzke et al., à cause de l'inclusion de lésions isointenses en ADC et de petite taille < 5 mm avec présente une importante perte de spécificité. Une autre possible explication est que probablement, du fait du mode de sélection des patients, ils aient une maladie encore débutante qui n'a pas encore exprimé son potentiel ischémique (en plus de celui hémorragique). A signaler même sans valeur statistique que, deux des trois lésions en DWI était homolatérales à la présence de l'HSAC et les 3 patients avait une AAC probable donc avec une charge lésionnelle plus importante. Ça pourrait être compatible avec l'hypothèse que l'AAC n'augmente pas seulement le risque hémorragique intracrânien mais aussi le risque ischémique (117). Un potentiel mécanisme à travers lequel les catabolites du sang peuvent causer l'atteinte ischémique pourrait être le diffusion d'un signal de dépolarisation cortical (171), corrélés aux déséquilibre électrique du parenchyme probablement aussi responsable des symptômes des TFNE (77).

Conclusion

Le principal apport à la recherche de cette thèse est la description détaillée des profils clinico-radiologiques de patients âgés de plus de 55 ans atteints d'hémorragie sous-arachnoïdienne de la convexité aiguë primaire qui pourraient être atteints d'angiopathie amyloïde cérébrale. Il s'agit de la plus grande cohorte de ce type présente en littérature à l'heure actuelle.

Les principaux résultats de notre observation sont les suivants :

Le caractère mixte sensitivomoteur, progressif et ascendant des TFNE chez nos patients est beaucoup plus fréquent de ce qui était décrit en littérature. Ceci est cohérent avec l'hypothèse d'un mécanisme de « *cortical spreading depression* » progressif observé chez l'animal mais qu'il est pour l'instant impossible à démontrer chez l'humain.

Notre cohorte se différencie d'autres études par sa haute prévalence des TFNE moteurs négatifs simulant un AIT qui pourrait être due à l'exploration d'une cohorte positionnée différemment sur le spectre des TFNE. Cela pose des difficultés supplémentaires dans le diagnostic différentiel avec les AIT, et complique la prise en charge thérapeutique des patients ayant une anticoagulation pour une cardiopathie emboligène associée à l'AAC, exposés au double risque hémorragique et ischémique.

Nous avons observé chez plusieurs patients avec une faible réserve cognitive des syndromes confusionnels, suggérant qu'il est possible d'inclure ce syndrome dans le spectre des TFNE.

Près de 30 % des sillons atteints par l'HSAC ne se trouvent pas autour de l'aire motrice et sensitive primaire, et sont donc plus susceptibles que ceux qui se trouvent autour du sillon central de rester asymptomatiques et d'évoluer silencieusement vers l'HIC sévère. Ceci est d'autant plus important que cette proportion est probablement sous-estimée.

Dans notre cohorte, ni les données démographiques, ni les antécédents cardiovasculaires, ni le traitement en cours par antiagrégant plaquettaire et statine n'ont l'air d'influencer

l'étendue de l'HSAC. Inversement l'étendue de l'HSAC n'influence pas la présentation clinique aiguë. Les anomalies typiques IRM de l'AAC (l'HSs, les hématomes lobaires et les microsaignements) ne sont pas corrélées à l'extension de la surface HSAC. A ce sujet nous faisons deux hypothèses : soit le seuil de déclenchement des manifestations, principalement cliniques, des TFNE n'est pas dépendant de la taille de la lésion hémorragique ; soit nous n'avons pas la puissance statistique pour le démontrer. En analyse multivariée, le seul paramètre corrélé significativement à l'étendue de l'HSAC est le nombre de sillons touchés ($p\text{-value} = 0.001$) montrant que plus une hémorragie est étendue plus la surface cérébrale touchée est importante et plus elle occupe de sillons.

Enfin, nous avons constaté un faible taux de lésions de possible étiologie ischémique en séquence DWI, compatibles avec la majorité des études.

La force de cette étude repose sur le nombre de patients inclus et sur la précision de la description symptomatologique et radiologique. Nous avons utilisé pour la première fois le score semi quantitatif de multifocalité de l'HSAC et nous avons élaboré un score quantitatif informatisé qui pourra être utile pour des futures recherches sur ce sujet et sur d'autres paramètres de la microangiopathie cérébrale.

La taille de la cohorte est également la principale faiblesse de l'étude. Elle est due à la faible fréquence de la maladie qui est associée à un éventail de paramètres cliniques et radiologiques très large. Le pouvoir statistique de notre cohorte est probablement abaissé par la présence de patients ayant un degré de probabilité diagnostique d'AAC non identifiée. De futures études prospectives sur l'évolution de l'HSAC pourront, à posteriori, donner plus de force statistique à notre étude. En parallèle, c'est possible la présence d'un biais d'inclusion des patients avec symptomatologie motrice, donné par la prévalente utilisation de l'IRM en contexte de suspicion d'AVC dans les deux centres qui ont recruté les patients. Avec cette démarche, on dépiste plus facilement une HSAC asymptomatique à cause de la haute sensibilité de l'imagerie par IRM, chez des patients qui ont fait des « vrais » AIT moteurs (toujours possiblement en lien à la physiopathologie de l'AAC mais pas en lien à une symptomatologie d'un TFNE).

Beaucoup de questions restent en suspens au sujet de l'angiopathie amyloïde cérébrale. Une imagerie par IRM (avec séquences paramagnétiques) devrait-elle être réalisée de façon systématique avant l'introduction d'un traitement anticoagulant ? Les antiagrégants plaquettaires ont-ils un rapport bénéfice-risque favorable ? Pourrait-on proposer un dépistage génétique, à inclure dans un score multifactoriel, pour identifier les profils de patients les plus à risque ? Est-il possible, en parallèle des récentes avancées expérimentales sur la maladie d'Alzheimer, de proposer un traitement modifiant la maladie ? Les réponses à ces questions nous donneront des armes supplémentaires pour aider nos patients et traiter de façon préventive cette pathologie à risque de complications graves irréversibles, de plus en plus fréquente dans la population vieillissante.

Bibliographie

1. Boulouis G, Charidimou A, Auriel E, Haley KE, van Etten ES, Fotiadis P, et al. Intracranial atherosclerosis and cerebral small vessel disease in intracerebral hemorrhage patients. *J Neurol Sci.* 15 oct 2016;369:324-9.
2. Greenberg SM. Small vessels, big problems. *N Engl J Med.* 6 avr 2006;354(14):1451-3.
3. Beitzke M, Gattringer T, Enzinger C, Wagner G, Niederkorn K, Fazekas F. Clinical presentation, etiology, and long-term prognosis in patients with nontraumatic convexal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* nov 2011;42(11):3055-60.
4. Witsch J, Siegerink B, Nolte CH, Sprügel M, Steiner T, Endres M, et al. Prognostication after intracerebral hemorrhage: a review. *Neurol Res Pract.* 3 mai 2021;3(1):22.
5. Hatano S. Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report. *Bull World Health Organ.* 1976;54(5):541-53.
6. Caceres JA, Goldstein JN. Intracranial Hemorrhage. *Emerg Med Clin North Am.* août 2012;30(3):771-94.
7. Osborn. *Diagnostic Imaging Brain.* 2021.
8. Chojdak-Łukasiewicz J, Dziadkowiak E, Zimny A, Paradowski B. Cerebral small vessel disease: A review. *Adv Clin Exp Med.* mars 2021;30(3):349-56.
9. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* juill 2010;9(7):689-701.
10. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *The Lancet Neurology.* 1 juill 2019;18(7):684-96.

11. Khan U, Porteous L, Hassan A, Markus HS. Risk factor profile of cerebral small vessel disease and its subtypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. juill 2007;78(7):702-6.
12. Smith EE, Nandigam KRN, Chen Y-W, Jeng J, Salat D, Halpin A, et al. MRI markers of small vessel disease in lobar and deep hemispheric intracerebral hemorrhage. *Stroke*. sept 2010;41(9):1933-8.
13. A united approach to vascular disease and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. avr 2012;11(4):293.
14. About a peculiar disease of the cerebral cortex. By Alois Alzheimer, 1907 (Translated by L. Jarvik and H. Greenson). *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1987;1(1):3-8.
15. Oppenheim G. Über "drusige Nekrosen" in der Grosshirnrinde. *Neurol Centralbl* 1909; 28: 410-3.
16. Divry P. Etude histochemique des plaques séniles. *J Belge Neurol Psychiatry* 1927; 27: 643-57.
17. Scholz W. Studien zur pathologie der hirngefäße II: die drusige entartung der hirnarterien und capillaren, *Z gesamte Neurol Psychiatr* 1938; 162: 694-715.
18. Morel F. [An apparently dyschoric and topical angiopathy]. *Monatsschr Psychiatr Neurol*. déc 1950;120(5-6):352-7.
19. Pantelakis S. [A particular type of senile angiopathy of the central nervous system: congophilic angiopathy, topography and frequency]. *Monatsschr Psychiatr Neurol*. oct 1954;128(4):219-56.
20. Leary MC, Saver JL. Annual incidence of first silent stroke in the United States: a preliminary estimate. *Cerebrovasc Dis*. 2003;16(3):280-5.
21. de Leeuw FE, de Groot JC, Achten E, Oudkerk M, Ramos LM, Heijboer R, et al. Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. janv 2001;70(1):9-14.

22. Mastaglia FL, Byrnes ML, Johnsen RD, Kakulas BA. Prevalence of cerebral vascular amyloid-beta deposition and stroke in an aging Australian population: a postmortem study. *J Clin Neurosci.* mars 2003;10(2):186-9.
23. Itoh Y, Yamada M, Hayakawa M, Otomo E, Miyatake T. Cerebral amyloid angiopathy: a significant cause of cerebellar as well as lobar cerebral hemorrhage in the elderly. *J Neurol Sci.* juin 1993;116(2):135-41.
24. Keage HAD, Carare RO, Friedland RP, Ince PG, Love S, Nicoll JA, et al. Population studies of sporadic cerebral amyloid angiopathy and dementia: a systematic review. *BMC Neurol.* 13 janv 2009;9:3.
25. Jäkel L, De Kort AM, Klijn CJM, Schreuder FHBM, Verbeek MM. Prevalence of cerebral amyloid angiopathy: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement.* 31 mai 2021;
26. Ellis RJ, Olichney JM, Thal LJ, Mirra SS, Morris JC, Beekly D, et al. Cerebral amyloid angiopathy in the brains of patients with Alzheimer's disease: the CERAD experience, Part XV. *Neurology.* juin 1996;46(6):1592-6.
27. Smith EE, Charidimou A, Ayata C, Werring DJ, Greenberg SM. Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Transient Focal Neurologic Episodes. *Neurology.* 3 août 2021;97(5):231-8.
28. Gahr M, Nowak DA, Connemann BJ, Schönfeldt-Lecuona C. Cerebral Amyloid Angiopathy--a disease with implications for neurology and psychiatry. *Brain Res.* 26 juin 2013;1519:19-30.
29. Vonsattel JP, Myers RH, Hedley-Whyte ET, Ropper AH, Bird ED, Richardson EP. Cerebral amyloid angiopathy without and with cerebral hemorrhages: a comparative histological study. *Ann Neurol.* nov 1991;30(5):637-49.
30. Gregoire SM, Charidimou A, Gadapa N, Dolan E, Antoun N, Peeters A, et al. Acute ischaemic brain lesions in intracerebral haemorrhage: multicentre cross-sectional magnetic resonance imaging study. *Brain.* août 2011;134(Pt 8):2376-86.

31. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the Epidemiology of Cardiovascular Diseases: A Historical Perspective. *Lancet*. 15 mars 2014;383(9921):999-1008.
32. Oveisgharan Shahram, Yu Lei, Capuano Ana, Arvanitakis Zoe, Barnes Lisa L., Schneider Julie A., et al. Late-Life Vascular Risk Score in Association With Postmortem Cerebrovascular Disease Brain Pathologies. *Stroke*. 0(0):STROKEAHA.120.030226.
33. Schuss P, Bode C, Borger V, Coch C, Güresir Á, Hadjiathanasiou A, et al. MR-Imaging and Histopathological Diagnostic Work-Up of Patients with Spontaneous Lobar Intracerebral Hemorrhage: Results of an Institutional Prospective Registry Study. *Diagnostics (Basel)*. 22 févr 2021;11(2).
34. Mathers CD, Lopez AD, Murray CJL. The Burden of Disease and Mortality by Condition: Data, Methods, and Results for 2001. In: Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ, éditeurs. *Global Burden of Disease and Risk Factors [Internet]*. Washington (DC): World Bank; 2006 [cité 15 avr 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11808/>
35. Bejot Y, Rouaud O, Benatru I, Fromont A, Couvreur G, Caillier M, et al. Les apports du registre dijonnais des accidents vasculaires cérébraux en 20 ans d'activité. *Revue Neurologique*. 1 févr 2008;164(2):138-47.
36. Yost M, Fiebelkorn CA, Rabinstein AA, Klaas J, Aakre JA, Brown RD, et al. Incidence of Convexal Subarachnoid Hemorrhage in the Elderly: The Mayo Clinic Study of Aging. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. déc 2019;28(12):104451.
37. Shoamanesh A, Akoudad S, Himali JJ, Beiser AS, DeCarli C, Seshadri S, et al. Cortical superficial siderosis in the general population: The Framingham Heart and Rotterdam studies. *Int J Stroke*. 21 janv 2021;1747493020984559.

38. Cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer disease - one peptide, two pathways - PubMed [Internet]. [cité 14 avr 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31827267/>
39. Cordonnier C, van der Flier WM. Brain microbleeds and Alzheimer's disease: innocent observation or key player? *Brain*. févr 2011;134(Pt 2):335-44.
40. Cisternas P, Taylor X, Lasagna-Reeves CA. The Amyloid-Tau-Neuroinflammation Axis in the Context of Cerebral Amyloid Angiopathy. *Int J Mol Sci*. 14 déc 2019;20(24).
41. Ristori E, Cicaloni V, Salvini L, Tinti L, Tinti C, Simons M, et al. Amyloid- β Precursor Protein APP Down-Regulation Alters Actin Cytoskeleton-Interacting Proteins in Endothelial Cells. *Cells*. 19 nov 2020;9(11).
42. Gatti L, Tinelli F, Scelzo E, Arioli F, Di Fede G, Obici L, et al. Understanding the Pathophysiology of Cerebral Amyloid Angiopathy. *Int J Mol Sci*. 13 mai 2020;21(10).
43. Attems J, Jellinger K, Thal DR, Van Nostrand W. Review: sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol*. févr 2011;37(1):75-93.
44. Amyloid beta protein (A beta) in Alzheimer's disease brain. Biochemical and immunocytochemical analysis with antibodies specific for forms ending at A beta 40 or A beta 42(43) - PubMed [Internet]. [cité 21 avr 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7706234/>
45. Corrigan F, Pham CLL, Vink R, Blumbergs PC, Masters CL, van den Heuvel C, et al. The neuroprotective domains of the amyloid precursor protein, in traumatic brain injury, are located in the two growth factor domains. *Brain Res*. 10 mars 2011;1378:137-43.
46. Young-Pearse TL, Bai J, Chang R, Zheng JB, LoTurco JJ, Selkoe DJ. A critical function for beta-amyloid precursor protein in neuronal migration revealed by in utero RNA interference. *J Neurosci*. 26 déc 2007;27(52):14459-69.

47. D'Uscio LV, He T, Santhanam AV, Katusic ZS. Endothelium-specific amyloid precursor protein deficiency causes endothelial dysfunction in cerebral arteries. *J Cereb Blood Flow Metab.* oct 2018;38(10):1715-26.
48. Chen G-F, Xu T-H, Yan Y, Zhou Y-R, Jiang Y, Melcher K, et al. Amyloid beta: structure, biology and structure-based therapeutic development. *Acta Pharmacol Sin.* sept 2017;38(9):1205-35.
49. Cabrera E, Mathews P, Mezhericher E, Beach TG, Deng J, Neubert TA, et al. A β truncated species: Implications for brain clearance mechanisms and amyloid plaque deposition. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* janv 2018;1864(1):208-25.
50. Parodi-Rullán R, Ghiso J, Cabrera E, Rostagno A, Fossati S. Alzheimer's amyloid β heterogeneous species differentially affect brain endothelial cell viability, blood-brain barrier integrity, and angiogenesis. *Aging Cell.* nov 2020;19(11):e13258.
51. Maiti TK, Konar S, Bir S, Kalakoti P, Bollam P, Nanda A. Role of apolipoprotein E polymorphism as a prognostic marker in traumatic brain injury and neurodegenerative disease: a critical review. *Neurosurg Focus.* nov 2015;39(5):E3.
52. Greenberg SM, Briggs ME, Hyman BT, Kokoris GJ, Takis C, Kanter DS, et al. Apolipoprotein E epsilon 4 is associated with the presence and earlier onset of hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Stroke.* août 1996;27(8):1333-7.
53. Verghese PB, Castellano JM, Holtzman DM. Apolipoprotein E in Alzheimer's disease and other neurological disorders. *Lancet Neurol.* mars 2011;10(3):241-52.
54. Charidimou A, Zonneveld HI, Shams S, Kantarci K, Shoamanesh A, Hilal S, et al. APOE and cortical superficial siderosis in CAA: Meta-analysis and potential mechanisms. *Neurology.* 23 juill 2019;93(4):e358-71.
55. Smith EE, Greenberg SM. Beta-amyloid, blood vessels, and brain function. *Stroke.* juill 2009;40(7):2601-6.
56. Rosenberg GA. Inflammation and white matter damage in vascular cognitive impairment. *Stroke.* mars 2009;40(3 Suppl):S20-23.
57. Thal DR, Papassotiropoulos A, Saido TC, Griffin WST, Mrak RE, Kölsch H, et al. Capillary cerebral amyloid angiopathy identifies a distinct APOE

epsilon4-associated subtype of sporadic Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* août 2010;120(2):169-83.

58. Biffi A, Anderson CD, Jagiella JM, Schmidt H, Kissela B, Hansen BM, et al. APOE genotype and extent of bleeding and outcome in lobar intracerebral haemorrhage: a genetic association study. *Lancet Neurol.* août 2011;10(8):702-9.
59. Charidimou A, Gang Q, Werring DJ. Sporadic cerebral amyloid angiopathy revisited: recent insights into pathophysiology and clinical spectrum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* févr 2012;83(2):124-37.
60. Van Veluw SJ, Hou SS, Calvo-Rodriguez M, Arbel-Ornath M, Snyder AC, Frosch MP, Greenberg SM, Bacskai BJ (2019). Vasomotion as a driving force for paravascular clearance in the awake mouse brain. *Neuron.* <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.10.033>. *Neuron* <https://doi.org/101016/j.neuron201910033>.
61. Garcia-Alloza M, Gregory J, Kuchibhotla KV, Fine S, Wei Y, Ayata C, et al. Cerebrovascular lesions induce transient β -amyloid deposition. *Brain.* déc 2011;134(Pt 12):3697-707.
62. Weller RO, Subash M, Preston SD, Mazanti I, Carare RO. Perivascular drainage of amyloid-beta peptides from the brain and its failure in cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer's disease. *Brain Pathol.* avr 2008;18(2):253-66.
63. Carare RO, Hawkes CA, Weller RO. Afferent and efferent immunological pathways of the brain. Anatomy, function and failure. *Brain Behav Immun.* févr 2014;36:9-14.
64. Auriel E, Greenberg SM. The pathophysiology and clinical presentation of cerebral amyloid angiopathy. *Curr Atheroscler Rep.* août 2012;14(4):343-50.

65. Preston SD, Steart PV, Wilkinson A, Nicoll J a. R, Weller RO. Capillary and arterial cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer's disease: defining the perivascular route for the elimination of amyloid beta from the human brain. *Neuropathol Appl Neurobiol.* avr 2003;29(2):106-17.
66. Vidal R, Calero M, Piccardo P, Farlow MR, Unverzagt FW, Méndez E, et al. Senile dementia associated with amyloid beta protein angiopathy and tau perivascular pathology but not neuritic plaques in patients homozygous for the APOE-epsilon4 allele. *Acta Neuropathol.* juill 2000;100(1):1-12.
67. van Veluw SJ, Frosch MP, Scherlek AA, Lee D, Greenberg SM, Bacskai BJ. In vivo characterization of spontaneous microhemorrhage formation in mice with cerebral amyloid angiopathy. *J Cereb Blood Flow Metab.* janv 2021;41(1):82-91.
68. Olichney JM, Hansen LA, Hofstetter CR, Grundman M, Katzman R, Thal LJ. Cerebral infarction in Alzheimer's disease is associated with severe amyloid angiopathy and hypertension. *Arch Neurol.* juill 1995;52(7):702-8.
69. Rosand J, Muzikansky A, Kumar A, Wisco JJ, Smith EE, Betensky RA, et al. Spatial clustering of hemorrhages in probable cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol.* sept 2005;58(3):459-62.
70. Flibotte JJ, Hagan N, O'Donnell J, Greenberg SM, Rosand J. Warfarin, hematoma expansion, and outcome of intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 28 sept 2004;63(6):1059-64.
71. Flaherty ML, Kissela B, Woo D, Kleindorfer D, Alwell K, Sekar P, et al. The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 9 janv 2007;68(2):116-21.
72. Roch JA, Nighoghossian N, Hermier M, Cakmak S, Picot M, Honnorat J, et al. Transient neurologic symptoms related to cerebral amyloid angiopathy: usefulness of T2*-weighted imaging. *Cerebrovasc Dis.* 2005;20(5):412-4.

73. Apoil M, Cogez J, Dubuc L, Bataille M, de la Sayette V, Touzé E, et al. Focal Cortical Subarachnoid Hemorrhage Revealed by Recurrent Paresthesias: A Clinico-Radiological Syndrome Strongly Associated with Cerebral Amyloid Angiopathy. *Cerebrovasc Dis.* 2013;36(2):139-44.
74. Charidimou A, Boulouis G, Fotiadis P, Xiong L, Ayres AM, Schwab KM, et al. Acute convexity subarachnoid haemorrhage and cortical superficial siderosis in probable cerebral amyloid angiopathy without lobar haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* avr 2018;89(4):397-403.
75. Ni J, Auriel E, Jindal J, Ayres A, Schwab KM, Martinez-Ramirez S, et al. The characteristics of superficial siderosis and convexity subarachnoid hemorrhage and clinical relevance in suspected cerebral amyloid angiopathy. *Cerebrovasc Dis.* 2015;39(5-6):278-86.
76. Stanton JED, Chandratheva A, Wilson D, Hostettler IC, Islam S, Werring DJ. Clinical features distinguish cerebral amyloid angiopathy-associated convexity subarachnoid haemorrhage from suspected TIA. *J Neurol.* janv 2020;267(1):133-7.
77. Charidimou A, Peeters A, Fox Z, Gregoire SM, Vandermeeren Y, Laloux P, et al. Spectrum of transient focal neurological episodes in cerebral amyloid angiopathy: multicentre magnetic resonance imaging cohort study and meta-analysis. *Stroke.* sept 2012;43(9):2324-30.
78. Calviere L, Cuvinciuc V, Raposo N, Faury A, Cognard C, Larrue V, et al. Acute Convexity Subarachnoid Hemorrhage Related to Cerebral Amyloid Angiopathy: Clinikoradiological Features and Outcome. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* mai 2016;25(5):1009-16.
79. Raposo N, Calviere L, Cazzola V, Planton M, Patsoura S, Wargny M, et al. Cortical superficial siderosis and acute convexity subarachnoid hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Eur J Neurol.* févr 2018;25(2):253-9.
80. Khurram A, Kleinig T, Leyden J. Clinical associations and causes of convexity subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* avr 2014;45(4):1151-3.

81. Charidimou A, Linn J, Vernooij MW, Opherk C, Akoudad S, Baron J-C, et al. Cortical superficial siderosis: detection and clinical significance in cerebral amyloid angiopathy and related conditions. *Brain*. août 2015;138(Pt 8):2126-39.
82. Ayata C, Lauritzen M. Spreading Depression, Spreading Depolarizations, and the Cerebral Vasculature. *Physiol Rev*. juill 2015;95(3):953-93.
83. Major S, Huo S, Lemale CL, Siebert E, Milakara D, Woitzik J, et al. Direct electrophysiological evidence that spreading depolarization-induced spreading depression is the pathophysiological correlate of the migraine aura and a review of the spreading depolarization continuum of acute neuronal mass injury. *Geroscience*. févr 2020;42(1):57-80.
84. Fischer P, Sugimoto K, Chung DY, Tamim I, Morais A, Takizawa T, et al. Rapid hematoma growth triggers spreading depolarizations in experimental intracortical hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 16 sept 2020;271678X20951993.
85. Vales-Montero M, García-Pastor A, Iglesias-Mohedano AM, Esteban-de Antonio E, Salgado-Cámara P, García-Domínguez JM, et al. Cerebral amyloid angiopathy-related transient focal neurological episodes: A transient ischemic attack mimic with an increased risk of intracranial hemorrhage. *J Neurol Sci*. 15 nov 2019;406:116452.
86. Calviere L, Cuvinciuc V, Raposo N, Faury A, Cognard C, Larrue V, et al. Acute Convexity Subarachnoid Hemorrhage Related to Cerebral Amyloid Angiopathy: Clinico-radiological Features and Outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. mai 2016;25(5):1009-16.
87. Raposo N, Zanon Zotin MC, Schoemaker D, Xiong L, Fotiadis P, Charidimou A, et al. Peak Width of Skeletonized Mean Diffusivity as Neuroimaging Biomarker in Cerebral Amyloid Angiopathy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 4 mars 2021;
88. Boyle PA, Yu L, Nag S, Leurgans S, Wilson RS, Bennett DA, et al. Cerebral amyloid angiopathy and cognitive outcomes in community-based older persons. *Neurology*. 1 déc 2015;85(22):1930-6.

89. Gregoire SM, Smith K, Jäger HR, Benjamin M, Kallis C, Brown MM, et al. Cerebral microbleeds and long-term cognitive outcome: longitudinal cohort study of stroke clinic patients. *Cerebrovasc Dis.* 2012;33(5):430-5.
90. Dichgans M, Leys D. Vascular Cognitive Impairment. *Circ Res.* 3 févr 2017;120(3):573-91.
91. Gleason A, Hayhow B, Emmanuel J, Gaillard F. Cerebral amyloid angiopathy presenting with neuropsychiatric symptoms. *Aust N Z J Psychiatry.* août 2014;48(8):779-80.
92. Li L, Wu D-H, Li H-Q, Tan L, Xu W, Dong Q, et al. Association of Cerebral Microbleeds with Cognitive Decline: A Longitudinal Study. *J Alzheimers Dis.* 2020;75(2):571-9.
93. Yatawara C, Guevarra AC, Ng KP, Chander R, Lam BYK, Wong A, et al. The role of cerebral microbleeds in the incidence of post-stroke dementia. *J Neurol Sci.* 15 mai 2020;412:116736.
94. Pfeifer LA, White LR, Ross GW, Petrovitch H, Launer LJ. Cerebral amyloid angiopathy and cognitive function: the HAAS autopsy study. *Neurology.* 11 juin 2002;58(11):1629-34.
95. Brenowitz WD, Nelson PT, Besser LM, Heller KB, Kukull WA. Cerebral amyloid angiopathy and its co-occurrence with Alzheimer's disease and other cerebrovascular neuropathologic changes. *Neurobiol Aging.* oct 2015;36(10):2702-8.
96. Fotuhi M, Hachinski V, Whitehouse PJ. Changing perspectives regarding late-life dementia. *Nat Rev Neurol.* déc 2009;5(12):649-58.
97. Chung KK, Anderson NE, Hutchinson D, Synek B, Barber PA. Cerebral amyloid angiopathy related inflammation: three case reports and a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* janv 2011;82(1):20-6.
98. Ferrer I, Boada Rovira M, Sánchez Guerra ML, Rey MJ, Costa-Jussá F. Neuropathology and pathogenesis of encephalitis following amyloid-beta immunization in Alzheimer's disease. *Brain Pathol.* janv 2004;14(1):11-20.

99. Kinnecom C, Lev MH, Wendell L, Smith EE, Rosand J, Frosch MP, et al. Course of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Neurology*. 24 avr 2007;68(17):1411-6.
100. Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. juill 2015;46(7):2032-60.
101. Beitzke M, Enzinger C, Wünsch G, Asslaber M, Gattringer T, Fazekas F. Contribution of convexal subarachnoid hemorrhage to disease progression in cerebral amyloid angiopathy. *Stroke*. juin 2015;46(6):1533-40.
102. Bonaterra-Pastra A, Fernández-de-Retana S, Rivas-Urbina A, Puig N, Benítez S, Pancorbo O, et al. Comparison of Plasma Lipoprotein Composition and Function in Cerebral Amyloid Angiopathy and Alzheimer's Disease. *Biomedicines*. 12 janv 2021;9(1).
103. Zhang S, Wang Z, Zheng A, Yuan R, Shu Y, Zhang S, et al. Blood Pressure and Outcomes in Patients With Different Etiologies of Intracerebral Hemorrhage: A Multicenter Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 20 oct 2020;9(19):e016766.
104. Palaiodimou L, Theodorou A, Lachanis S, Paraskevas GP, Papathanasiou M, Zompola C, et al. Stopping « transient ischemic attacks » by antiplatelet withdrawal. *Neurol Res Pract*. 1 avr 2021;3(1):19.
105. Klijn CJ, Schreuder FH. In patients with intracerebral haemorrhage and concomitant atrial fibrillation, optimal timing of reinitiating anticoagulants may be 7-8 weeks after ICH. *Evid Based Med*. juin 2017;22(3):108-9.
106. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 15 mars 2014;383(9921):955-62.

107. Schrag M, Mac Grory B, Nackenoff A, Eaton J, Mistry E, Kirshner H, et al. Left Atrial Appendage Closure for Patients with Cerebral Amyloid Angiopathy and Atrial Fibrillation: the LAA-CAA Cohort. *Transl Stroke Res.* avr 2021;12(2):259-65.
108. RESTART Collaboration. Effects of antiplatelet therapy after stroke due to intracerebral haemorrhage (RESTART): a randomised, open-label trial. *Lancet.* 29 juin 2019;393(10191):2613-23.
109. Shoamanesh A, Charidimou A, Sheth KN. Comorbid Atrial Fibrillation in Cerebral Amyloid Angiopathy-related Intracerebral Hemorrhage: Between a Rock and a Hard Place. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* nov 2019;28(11):104351.
110. Miller ES, Hussein HM, Gertner E. A 56-Year-Old Woman with Recurrent Strokes: A Clear Case with a Therapeutic Dilemma. *Case Rep Neurol.* avr 2021;13(1):100-7.
111. Hilt AD, Rasing I, Schalijs MJ, Wermer MJH. To treat or not to treat: left ventricular thrombus in a patient with cerebral amyloid angiopathy: a case report. *Eur Heart J Case Rep.* déc 2020;4(6):1-5.
112. Charidimou A, Frosch MP, Al-Shahi Salman R, Baron J-C, Cordonnier C, Hernandez-Guillamon M, et al. Advancing diagnostic criteria for sporadic cerebral amyloid angiopathy: Study protocol for a multicenter MRI-pathology validation of Boston criteria v2.0. *Int J Stroke.* déc 2019;14(9):956-71.
113. Nandigam RNK, Viswanathan A, Delgado P, Skehan ME, Smith EE, Rosand J, et al. MR imaging detection of cerebral microbleeds: effect of susceptibility-weighted imaging, section thickness, and field strength. *AJNR Am J Neuroradiol.* févr 2009;30(2):338-43.
114. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* août 2013;12(8):822-38.

115. Cortical Microinfarcts Detected by 3-Tesla Magnetic Resonance Imaging: Differentiation Between Cerebral Amyloid Angiopathy and Embolism - PubMed [Internet]. [cité 14 avr 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31865894/>
116. McNally JS, Sakata A, Alexander MD, Dewitt LD, Sonnen JA, Menacho ST, et al. Vessel Wall Enhancement on Black-Blood MRI Predicts Acute and Future Stroke in Cerebral Amyloid Angiopathy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 18 mars 2021;
117. Beitzke M, Enzinger C, Pichler A, Wünsch G, Fazekas F. Acute diffusion-weighted imaging lesions in cerebral amyloid angiopathy-related convexal subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. févr 2018;38(2):225-9.
118. Gouw AA, Seewann A, van der Flier WM, Barkhof F, Rozemuller AM, Scheltens P, et al. Heterogeneity of small vessel disease: a systematic review of MRI and histopathology correlations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. févr 2011;82(2):126-35.
119. Ter Telgte A, Scherlek AA, Reijmer YD, van der Kouwe AJ, van Harten T, Duering M, et al. Histopathology of diffusion-weighted imaging-positive lesions in cerebral amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol*. mai 2020;139(5):799-812.
120. Smith EE. Leukoaraiosis and stroke. *Stroke*. oct 2010;41(10 Suppl):S139-143.
121. Holland CM, Smith EE, Csapo I, Gurol ME, Brylka DA, Killiany RJ, et al. Spatial distribution of white-matter hyperintensities in Alzheimer disease, cerebral amyloid angiopathy, and healthy aging. *Stroke*. avr 2008;39(4):1127-33.
122. Smith EE, Gurol ME, Eng JA, Engel CR, Nguyen TN, Rosand J, et al. White matter lesions, cognition, and recurrent hemorrhage in lobar intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 9 nov 2004;63(9):1606-12.

123. Fotiadis P, Reijmer YD, Van Veluw SJ, Martinez-Ramirez S, Karahanoglu FI, Gokcal E, et al. White matter atrophy in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 4 août 2020;95(5):e554-62.
124. Charidimou A, Boulouis G, Haley K, Auriel E, van Etten ES, Fotiadis P, et al. White matter hyperintensity patterns in cerebral amyloid angiopathy and hypertensive arteriopathy. *Neurology*. 9 févr 2016;86(6):505-11.
125. McCreary CR, Beaudin AE, Subotic A, Zwiers AM, Alvarez A, Charlton A, et al. Cross-sectional and longitudinal differences in peak skeletonized white matter mean diffusivity in cerebral amyloid angiopathy. *Neuroimage Clin*. 2020;27:102280.
126. Razek AAKA, Elsebaie NA. Imaging of vascular cognitive impairment. *Clin Imaging*. 7 janv 2021;74:45-54.
127. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol*. août 1987;149(2):351-6.
128. Schrag M, McAuley G, Pomakian J, Jiffry A, Tung S, Mueller C, et al. Correlation of hypointensities in susceptibility-weighted images to tissue histology in dementia patients with cerebral amyloid angiopathy: a postmortem MRI study. *Acta Neuropathol*. mars 2010;119(3):291-302.
129. Greenberg SM, Eng JA, Ning M, Smith EE, Rosand J. Hemorrhage burden predicts recurrent intracerebral hemorrhage after lobar hemorrhage. *Stroke*. juin 2004;35(6):1415-20.
130. Jung YH, Jang H, Park SB, Choe YS, Park Y, Kang SH, et al. Strictly Lobar Microbleeds Reflect Amyloid Angiopathy Regardless of Cerebral and Cerebellar Compartments. *Stroke*. déc 2020;51(12):3600-7.
131. Chesebro AG, Amarante E, Lao PJ, Meier IB, Mayeux R, Brickman AM. Automated detection of cerebral microbleeds on T2*-weighted MRI. *Sci Rep*. 17 févr 2021;11(1):4004.

132. Kumar S, Goddeau RP, Selim MH, Thomas A, Schlaug G, Alhazzani A, et al. Atraumatic convexal subarachnoid hemorrhage: clinical presentation, imaging patterns, and etiologies. *Neurology*. 16 mars 2010;74(11):893-9.
133. Wilson D, Hostettler IC, Ambler G, Banerjee G, Jäger HR, Werring DJ. Convexity subarachnoid haemorrhage has a high risk of intracerebral haemorrhage in suspected cerebral amyloid angiopathy. *J Neurol*. avr 2017;264(4):664-73.
134. Charidimou A, Perosa V, Frosch MP, Scherlek AA, Greenberg SM, van Veluw SJ. Neuropathological correlates of cortical superficial siderosis in cerebral amyloid angiopathy. *Brain*. 5 déc 2020;143(11):3343-51.
135. Martínez-Lizana E, Carmona-Iragui M, Alcolea D, Gómez-Choco M, Vilaplana E, Sánchez-Saudinós MB, et al. Cerebral amyloid angiopathy-related atraumatic convexal subarachnoid hemorrhage: an ARIA before the tsunami. *J Cereb Blood Flow Metab*. mai 2015;35(5):710-7.
136. Calviere L, Viguier A, Patsoura S, Rousseau V, Albucher J-F, Planton M, et al. Risk of Intracerebral Hemorrhage and Mortality After Convexity Subarachnoid Hemorrhage in Cerebral Amyloid Angiopathy. *Stroke*. sept 2019;50(9):2562-4.
137. Raposo N, Charidimou A, Roongpiboonsopit D, Onyekaba M, Gurol ME, Rosand J, et al. Convexity subarachnoid hemorrhage in lobar intracerebral hemorrhage: A prognostic marker. *Neurology*. 3 mars 2020;94(9):e968-77.
138. Li Q, Zanon Zotin MC, Warren AD, Ma Y, Gurol E, Goldstein JN, et al. CT-Visible Convexity Subarachnoid Hemorrhage is Associated With Cortical Superficial Siderosis and Predicts Recurrent ICH. *Neurology*. 16 févr 2021;96(7):e986-94.
139. Linn J, Herms J, Dichgans M, Brückmann H, Fesl G, Freilinger T, et al. Subarachnoid hemosiderosis and superficial cortical hemosiderosis in cerebral amyloid angiopathy. *AJNR Am J Neuroradiol*. janv 2008;29(1):184-6.

140. Linn J, Halpin A, Demaerel P, Ruhland J, Giese AD, Dichgans M, et al. Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 27 avr 2010;74(17):1346-50.
141. Charidimou A, Boulouis G, Xiong L, Jessel MJ, Roongpiboonsopit D, Ayres A, et al. Cortical superficial siderosis and first-ever cerebral hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 25 avr 2017;88(17):1607-14.
142. Moulin S, Labreuche J, Bombois S, Rossi C, Boulouis G, Hénon H, et al. Dementia risk after spontaneous intracerebral haemorrhage: a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. juill 2016;15(8):820-9.
143. Charidimou A, Boulouis G, Greenberg SM, Viswanathan A. Cortical superficial siderosis and bleeding risk in cerebral amyloid angiopathy: A meta-analysis. *Neurology*. 10 déc 2019;93(24):e2192-202.
144. Charidimou A, Boulouis G, Roongpiboonsopit D, Auriel E, Pasi M, Haley K, et al. Cortical superficial siderosis multifocality in cerebral amyloid angiopathy: A prospective study. *Neurology*. 21 nov 2017;89(21):2128-35.
145. Knudsen KA, Rosand J, Karluk D, Greenberg SM. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. *Neurology*. 27 févr 2001;56(4):537-9.
146. Bergeret S, Queneau M, Rodallec M, Landeau B, Chetelat G, Hong YT, et al. Brain Glucose Metabolism in Cerebral Amyloid Angiopathy: An FDG-PET Study. *Stroke*. avr 2021;52(4):1478-82.
147. Tsai H-H, Pasi M, Tsai L-K, Chen Y-F, Chen Y-W, Tang S-C, et al. Superficial Cerebellar Microbleeds and Cerebral Amyloid Angiopathy: A Magnetic Resonance Imaging/Positron Emission Tomography Study. *Stroke*. janv 2020;51(1):202-8.
148. Ly JV, Donnan GA, Villemagne VL, Zavala JA, Ma H, O'Keefe G, et al. 11C-PIB binding is increased in patients with cerebral amyloid angiopathy-related hemorrhage. *Neurology*. 9 févr 2010;74(6):487-93.

149. Bergeret S, Queneau M, Rodallec M, Curis E, Dumurgier J, Hugon J, et al. [18 F]FDG PET may differentiate cerebral amyloid angiopathy from Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 18 janv 2021;
150. Bacskai BJ, Frosch MP, Freeman SH, Raymond SB, Augustinack JC, Johnson KA, et al. Molecular imaging with Pittsburgh Compound B confirmed at autopsy: a case report. *Arch Neurol*. mars 2007;64(3):431-4.
151. Khurram A, Kleinig T, Leyden J. Clinical Associations and Causes of Convexity Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. avr 2014;45(4):1151-3.
152. Graff-Radford J, Fugate JE, Klaas J, Flemming KD, Brown RD, Rabinstein AA. Distinguishing clinical and radiological features of non-traumatic convexal subarachnoid hemorrhage. *Eur J Neurol*. mai 2016;23(5):839-46.
153. Forman R, Connors JJ, Song SY, John S, Garg R, Harris J, et al. The Spectrum of Nontraumatic Convexity Subarachnoid Hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. déc 2019;28(12):104473.
154. Geraldes R, Sousa PR, Fonseca AC, Falcão F, Canhã P, Pinho e Melo T. Nontraumatic convexity subarachnoid hemorrhage: different etiologies and outcomes. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. janv 2014;23(1):e23-30.
155. Viguier A, Raposo N, Patsoura S, Calviere L, Albucher JF, Ruidavets JB, et al. Subarachnoid and Subdural Hemorrhages in Lobar Intracerebral Hemorrhage Associated With Cerebral Amyloid Angiopathy. *Stroke*. juin 2019;50(6):1567-9.
156. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *The Lancet Neurology*. juill 2019;18(7):684-96.
157. Stanton JED, Chandratheva A, Wilson D, Hostettler IC, Islam S, Werring DJ. Clinical features distinguish cerebral amyloid angiopathy-associated convexity subarachnoid haemorrhage from suspected TIA. *J Neurol*. janv 2020;267(1):133-7.
158. Charidimou A, Boulouis G, Pasi M, Auriel E, van Etten ES, Haley K, et al. MRI-visible perivascular spaces in cerebral amyloid angiopathy and hypertensive arteriopathy. *Neurology*. 21 mars 2017;88(12):1157-64.

159. Hirohata M, Yoshita M, Ishida C, Ikeda SI, Tamaoka A, Kuzuhara S, et al. Clinical features of non-hypertensive lobar intracerebral hemorrhage related to cerebral amyloid angiopathy. *Eur J Neurol*. 1 juin 2010;17(6):823-9.
160. Zhang Y, Tuomilehto J, Jousilahti P, Wang Y, Antikainen R, Hu G. Lifestyle factors on the risks of ischemic and hemorrhagic stroke. *Arch Intern Med*. 14 nov 2011;171(20):1811-8.
161. Rahmanian A, Jamali M, Bagheri Lankarani K, Ghahramani S. Aneurysmal subarachnoid haemorrhage (aSAH): Five consecutive years' experience of Fars province, Iran. *PLoS One*. 2017;12(11):e0189005.
162. Yan Y, Hu J, Fang X, Zhen Y, Feng L, Zhang X, et al. Predicting the Poor Recovery Risk of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Clinical Evaluation and Management Based on a New Predictive Nomogram. *Clin Neurol Neurosurg*. janv 2021;200:106302.
163. Zia E, Pessah-Rasmussen H, Khan FA, Norrving B, Janzon L, Berglund G, et al. Risk factors for primary intracerebral hemorrhage: a population-based nested case-control study. *Cerebrovasc Dis*. 2006;21(1-2):18-25.
164. Biffi A, Halpin A, Towfighi A, Gilson A, Busl K, Rost N, et al. Aspirin and recurrent intracerebral hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 24 août 2010;75(8):693-8.
165. Amarenco P, Tonkin AM. Statins for stroke prevention: disappointment and hope. *Circulation*. 15 juin 2004;109(23 Suppl 1):III44-49.
166. Lioutas V-A, Beiser AS, Aparicio HJ, Himali JJ, Selim MH, Romero JR, et al. Assessment of Incidence and Risk Factors of Intracerebral Hemorrhage Among Participants in the Framingham Heart Study Between 1948 and 2016. *JAMA Neurol*. 1 oct 2020;77(10):1252-60.

167. Charidimou A, Peeters A, Fox Z, Gregoire SM, Vandermeeren Y, Laloux P, et al. Spectrum of Transient Focal Neurological Episodes in Cerebral Amyloid Angiopathy: Multicentre Magnetic Resonance Imaging Cohort Study and Meta-Analysis. *Stroke*. sept 2012;43(9):2324-30.
168. Raposo N, Calviere L, Cazzola V, Planton M, Patsoura S, Wargny M, et al. Cortical superficial siderosis and acute convexity subarachnoid hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Eur J Neurol*. févr 2018;25(2):253-9.
169. Charidimou A, Boulouis G, Fotiadis P, Xiong L, Ayres AM, Schwab KM, et al. Acute convexity subarachnoid haemorrhage and cortical superficial siderosis in probable cerebral amyloid angiopathy without lobar haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. avr 2018;89(4):397-403.
170. Beitzke M, Enzinger C, Pichler A, Wünsch G, Fazekas F. Acute diffusion-weighted imaging lesions in cerebral amyloid angiopathy-related convexal subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. févr 2018;38(2):225-9.
171. Hartings JA, York J, Carroll CP, Hinzman JM, Mahoney E, Krueger B, et al. Subarachnoid blood acutely induces spreading depolarizations and early cortical infarction. *Brain*. 1 oct 2017;140(10):2673-90.

SERMENT

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

Résumé

L'hémorragie sous-arachnoïdienne de la convexité chez la personne âgée peut être une potentielle manifestation initiale « bénigne » d'une angiopathie amyloïde cérébrale probable ou possible, responsable au long de son évolution, d'hémorragies intracrâniennes lobaires sévères.

Les « transient focal neurological episodes », causés par les hémorragies sous arachnoïdiennes de la convexité liées à l'angiopathie amyloïde, correspondent à un spectre de symptômes très large dont les mécanismes sont encore peu connus.

Diagnostiquer ces symptômes est fondamental pour effectuer le diagnostic et pouvoir adapter la prise en charge de patients à risque d'hémorragies intracrâniennes lobaires.

Nous avons réalisé une étude rétrospective, analysant la clinique et l'IRM cérébrale de patients âgés de plus de 55 ans, se présentant avec une hémorragie sous-arachnoïdienne de la convexité aiguë primaire, recrutés dans deux centres hospitalo-universitaires.

L'objectif de cette étude est d'analyser les caractéristiques cliniques et radiologiques de ces patients afin d'identifier des facteurs prédictifs ou des profils capables de nous donner plus de puissance diagnostique et d'expertise dans la prise en charge préventive.

Notre démarche descriptive de l'éventail symptomatologique et l'analyse radiologique avec les nouveaux outils proposés, si appliqués à des cohortes plus importantes, pourraient améliorer le diagnostic de l'angiopathie amyloïde cérébrale et notre capacité de prévention des complications aiguës et chroniques de son évolution.

MOTS CLEFS (8) : Angiopathie amyloïde cérébrale (AAC), hémorragie sous arachnoïdienne de la convexité (HSAc), hématome intracérébral (HIC), transient focal neurologic episode (TFNE), aire de la surface HSAc, score de multifocalité, neuro-gériatrie, IRM.