



Faculté de médecine

Année 2019/2020

N°

## Thèse

Pour le

### DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

**Rémi LEGRAND**

Né le 15 février 1992 à Saint Michel (16)

---

---

### RECIDIVE HEMORRAGIQUE DES FORMES PROBABLES ET POSSIBLES DE L'ANGIOPATHIE AMYLOIDE CEREBRALE SPORADIQUE

---

---

Présentée et soutenue publiquement le **1<sup>er</sup> décembre 2020** devant un jury  
composé de :

Président du Jury : Professeur Philippe CORCIA, Neurologie, Faculté de Médecine -Tours

Membres du Jury :

Professeur Jean-Philippe COTTIER, Radiologie, Faculté de Médecine – Tours

Professeur Jean-Philippe NEAU, Neurologie, Faculté de Médecine – Poitiers

Docteur Mariam ANNAN, Neurologie, PH, CHU – Tours

Docteur Grégoire BOULOUIS, Radiologie, PH, CHU – Tours

Docteur Canan OZSANCAK, Neurologie, PH, CHR – Orléans

Directrice de thèse : **Docteur Mariam ANNAN, Neurologie, PH, CHU – Tours**

# RESUME

**Introduction** : L'angiopathie amyloïde cérébrale (AAC), fréquente dans la population âgée, est à haut risque de récurrence hémorragique cérébrale. Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments clinico-radiologiques résumés dans les critères de Boston modifiés en 2010, qui classent le diagnostic selon sa probabilité « possible » ou « probable », dont on ne connaît pas bien les taux de récurrence hémorragique respectifs. Nous voulions donc évaluer le taux de récurrence hémorragique symptomatique après un hématome lobaire en distinguant les AAC possibles et probables, mais aussi préciser si les marqueurs de risque de récurrence hémorragique identifiés dans la littérature sont retrouvés chez nos patients.

**Méthode** : Nous avons réalisé un suivi rétrospectif de patients ayant présenté un hématome lobaire et répondant aux critères diagnostiques de Boston pour l'AAC, sur les centres hospitaliers de Tours (CHRU) et d'Orléans (CHRO). Note cohorte était issue des dossiers médicaux correspondants aux codages CIM 10 de « l'angiopathie amyloïde cérébrale » et de « l'hémorragie cérébrale hémisphérique corticale » sur la période du 1er janvier 2015 au 1er juillet 2018. Les analyses qualitatives univariées ont été réalisées au moyen du test exact de Fisher.

**Résultats** : Sur 394 patients éligibles, 114 répondaient au diagnostic d'AAC possible ou probable sur l'IRM cérébrale. Nous avons observé 11 cas (9,6%) de récurrence hémorragique, sans différence significative entre les AAC probables (9/11) comparativement aux formes possibles (1/11) ou associées à une micro-angiopathie hypertensive (1/11) sur une durée moyenne de suivi de 38,7 mois ( $p = 0,67$ ), pour un suivi par patient de 1 an et 9 mois à 5 ans et 3 mois. Les marqueurs significativement associés à la récurrence hémorragique sont la présence d'une hémorragie corticale disséminée (OR à 6,44, IC 95% 1,95-21,22) et la présence de  $\geq 10$  microbleeds (OR à 7,7, IC 95% 1,92-37,52) à l'IRM initiale.

**Conclusion** : Au regard des critères de Boston actuels de 2010, nous n'avons pas observé un nombre significativement plus élevé de récurrences hémorragiques parmi les AAC probables comparativement aux formes possibles dans notre population. L'hémorragie corticale et la présence de nombreux microbleeds à l'IRM cérébrale sont des facteurs de risque de récurrence également mis en évidence dans notre population, qui témoignent de la sévérité voire de la spécificité de la microangiopathie.

**Mots clés** : Angiopathie amyloïde cérébrale, récurrence hémorragique, hématome lobaire.

# ABSTRACT

**Introduction:** Cerebral amyloid angiopathy (CAA), common in the elderly population, represents the first cause of recurrent cerebral hemorrhage. The diagnosis is based on a set of arguments summarized in the Boston criteria modified in 2010, which classifies the diagnosis as "possible" or "probable". But the rate of cerebral hemorrhage recurrence of those two forms is currently poorly known. Our primary endpoint was the number of symptomatic recurrent cerebral hemorrhage in possible or probable cerebral amyloid angiopathy. We also wanted to specify if the demographic or imaging markers associated with cerebral hemorrhage recurrence in literature are found in our population.

**Methods:** We performed a retrospective follow-up of patients with a lobar cerebral hemorrhage, hospitalized in the University Hospital Center of Tours and the Hospital of Orleans (France). For this, we used medical records associated to the CIM-10 classification corresponding to "cerebral amyloid angiopathy" and "hemispheric cortical cerebral hemorrhage" from January 2015 to July 2018. Analyzes were performed using Fisher's exact test.

**Results:** Among 394 eligible patients, 114 met the Boston criteria for possible or probable CAA on MRI. We observed 11 cases (9.6%) of recurrent cerebral hemorrhage, without significant difference between probable (9/11), possible (1/11) or associated with hypertensive microangiopathy groups (1 / 11), during an average follow-up period of 38.7 months ( $p = 0,67$ ), with a follow-up per patient from 1 year and 9 months to 5 years and 3 months. Markers significantly associated with recurrent ICH are presence of disseminated cortical hemosiderosis (OR 6.44, CI 95% 1.95-21.22) and presence of  $\geq 10$  microbleeds (OR 7.7, CI 95% 1.92-37.52) on initial MRI.

**Conclusion:** According to the current Boston criteria of 2010, we didn't find a significantly higher number of recurrent ICH in probable than possible CAA in our population. Cortical hemosiderosis and a high number of cerebral microbleeds are associated with the risk of cerebral hemorrhage recurrence in our population. They indicate the severity of the microangiopathy, and cortical hemosiderosis testify its specificity.

**Key words:** Cerebral amyloid angiopathy, cerebral hemorrhage recurrence, lobar ICH.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,  
de mes chers condisciples  
et selon la tradition d'Hippocrate,  
je promets et je jure 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.

UNIVERSITE DE TOURS  
**FACULTE DE MEDECINE DE TOURS**

**DOYEN**

Pr Patrice DIOT

**VICE-DOYEN**

Pr Henri MARRET

**ASSESEURS**

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*  
Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*  
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*  
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*  
Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*  
Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

**RESPONSABLE ADMINISTRATIVE**

Mme Fanny BOBLETER

\*\*\*\*\*

**DOYENS HONORAIRES**

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966  
*Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962*  
Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972  
Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994  
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004  
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

**PROFESSEURS EMERITES**

Pr Daniel ALISON  
Pr Gilles BODY  
Pr Jacques CHANDENIER  
Pr Alain CHANTEPIE  
Pr Philippe COLOMBAT  
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL  
Pr Pascal DUMONT  
Pr Dominique GOGA  
Pr Gérard LORETTE  
Pr Dominique PERROTIN  
Pr Roland QUENTIN

**PROFESSEURS HONORAIRES**

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – J.C. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – P. COSNAY – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

---

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis .....	Cardiologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique .....	Cardiologie
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe .....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora .....	Pharmacologie clinique
BERHOUEZ Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne .....	Cardiologie
BERNARD Louis .....	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle .....	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique .....	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry .....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand.....	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe .....	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague .....	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan .....	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent .....	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand .....	Gériatrie
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe .....	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLOIN Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUYETANT Serge .....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier.....	Urologie
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier .....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis .....	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
LABARTHE François.....	Pédiatrie
LAFFON Marc .....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique .....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude .....	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent .....	Dermato-vénérologie
MAILLOT François .....	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain .....	Pneumologie

MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénérologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénérologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénérologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

#### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

---

DIBAO-DINA Clarisse  
LEBEAU Jean-Pierre

#### **PROFESSEURS ASSOCIES**

---

MALLET Donatien .....Soins palliatifs  
POTIER Alain .....Médecine Générale  
ROBERT Jean .....Médecine Générale

#### **PROFESSEUR CERTIFIE DU 2<sup>ND</sup> DEGRE**

---

MC CARTHY Catherine .....Anglais

#### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

---

AUDEMARD-VERGER Alexandra .....Médecine interne  
BARBIER Louise .....Chirurgie digestive  
BINET Aurélien .....Chirurgie infantile  
BRUNAUT Paul .....Psychiatrie d'adultes, addictologie  
CAILLE Agnès .....Biostat., informatique médical et technologies de communication  
CLEMENTY Nicolas .....Cardiologie  
DENIS Frédéric .....Odontologie  
DOMELIER Anne-Sophie .....Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière  
DUFOUR Diane .....Biophysique et médecine nucléaire  
ELKRIEF Laure .....Hépatologie – gastroentérologie  
FAVRAIS Géraldine .....Pédiatrie  
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie .....Anatomie et cytologie pathologiques  
GATAULT Philippe .....Néphrologie  
GUILLEUX Valérie .....Immunologie  
GUILLON-GRAMMATICO Leslie .....Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HOARAU Cyrille .....	Immunologie
IVANES Fabrice .....	Physiologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno .....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien .....	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine .....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille.....	Médecine légale
ROUMY Jérôme .....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte .....	Thérapeutique
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
WUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

---

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLOU Antonine .....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile .....	Médecine Générale

## **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES**

---

BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

## **CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA**

---

BOUAKAZ Ayache .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves .....	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice .....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
MAZURIER Frédéric.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

## **CHARGES D'ENSEIGNEMENT**

---

### ***Pour l'Ecole d'Orthophonie***

DELORE Claire .....	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier

### ***Pour l'Ecole d'Orthoptie***

MAJZOUB Samuel.....	Praticien Hospitalier
---------------------	-----------------------

### ***Pour l'Ethique Médicale***

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------



*Aux membres du jury,*

**Monsieur le Professeur Philippe CORCIA**

Professeur des Universités, Praticien hospitalier  
Service de Neurologie  
Hôpital Bretonneau, CHRU de Tours

*Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant de présider le jury de cette thèse. J'estime votre implication auprès de vos patients mais également de la communauté scientifique dans le domaine de la SLA. Je tiens à vous témoigner ma reconnaissance et mon profond respect.*

**Monsieur le Professeur Jean-Philippe COTTIER**

Professeur des Universités, Praticien hospitalier  
Service de Radiologie  
Hôpital Bretonneau, CHRU de Tours

*Je suis honoré de compter un neuroradiologue dans mon jury de thèse tant nos disciplines se complémentent, notamment concernant l'angiopathie amyloïde cérébrale. Plus personnellement, j'ai beaucoup d'admiration pour vos connaissances et votre disponibilité pour nous les partager au quotidien.*

**Monsieur le Professeur Jean-Philippe NEAU**

Professeur des Universités, Praticien hospitalier  
Service de Neurologie  
CHU de Poitiers

*Je vous suis très reconnaissant d'avoir accepté de juger mon travail de thèse, et d'y apporter votre expérience de la neurologie vasculaire. Trouvez ici le témoignage de mon profond respect et de ma gratitude.*

**Monsieur le Docteur Grégoire BOULOUIS**

Praticien hospitalier

Service de Radiologie

Hôpital Bretonneau, CHRU de Tours

*C'est avec un grand enthousiasme que je vous remercie de juger ce travail de thèse et d'y apporter votre expertise de l'angiopathie amyloïde cérébrale. J'en suis honoré. Vos travaux sur le sujet ont été matière à réflexion et j'espère en avoir été digne.*

**Madame le Docteur Canan OZSANCAK**

Praticien hospitalier

Service de Neurologie

Hôpital de la Source, CHR d'Orléans

*C'est un immense plaisir de vous compter dans mon jury ma thèse. Je suis très admiratif de vos connaissances et de votre implication dans la formation de vos internes. Soyez certaine que je porte une affection toute particulière à Orléans tant sur le plan professionnel, que je considère comme un véritable compagnonnage, que personnel.*

*A ma directrice de thèse,*

**Madame le Docteur Mariam ANNAN**

Praticien hospitalier

Service de Neurologie – Unité Neuro-vasculaire

Hôpital Bretonneau, CHRU de Tours

*Cela a été un véritable honneur d'accomplir ce travail de thèse avec toi, tant je t'estime sur les plans professionnels et personnels. Depuis mes débuts à Tours, tu m'as toujours porté un regard bienveillant. J'apprécie ta sincérité et la justesse de tes remarques, ainsi que tes conseils qui ont guidé ce travail. J'ai également beaucoup appris à tes côtés en stage et en gardes. Encore merci de m'avoir accordé ta confiance. Je te souhaite également plein de bonheur en famille.*

*A Thibault,*

Pour tous nos bons moments passés ensemble, pour tout ce que nous avons construit qui aujourd'hui me rend fier, à notre petite **Ponyo** pour tout le bonheur qu'elle nous apporte. Encore merci d'être à mes côtés, parfois de me supporter mais toujours de me soutenir.

*A ma famille,*

Je remercie avant tout ma famille pour leur soutien indéfectible, pour tous nos bons moments passés ensemble mais aussi ceux à venir avec l'agrandissement de la famille :

A **ma mère**, à la mémoire de mon père,

A ma sœur **Adeline** et sa petite famille, **Paul** et **Marin**,

A mon frère **Nicolas** et **Ioanna**,

A **mes grands-parents** qui, j'en suis certain, sont fier de moi,

A **mon oncle et ma tante**, à mes cousines **Justine** et **Romane**,

A **Jean-Marie**,

Je vous souhaite plein de bonheur, en espérant pouvoir tous vous retrouver prochainement pour les fêtes de fin d'année.

*A mes amis,*

A **Fabrice** et **Tom**, mes amis de toujours qui comptent énormément pour moi, et à leurs familles.

Aux Muffins, avec une pensée émue pour **Émilie**, **Laurie** et **Séverine** mais aussi à tous les gâteaux et croquettes. Amen à la Sainte trinité.

A **mes amis d'externat**, Hélène, Laura et Manon, qui m'ont épaulé et supporté pendant ces années difficiles.

A **mes anciens et actuels co-internes**, avec qui nous avons traversé ensemble autant d'épreuves que de moments de joie : Arnaud, Auriane, Céline, Clémence, Cynthia, Guillaume, Inès, Mathieu, Pauline, Sofiane, Solène.

A mes anciens colocataires **Inès** et **Guillaume**, mais aussi à Karl, et bien entendu à **Marion**.

*A mes anciens et nouveaux collègues,*

**Au docteur Lucile GLEYZE**

*Pour ton aide à l'élaboration du sujet de cette thèse, dans la lignée de ton travail de Mémoire.*

**A l'équipe médicale et paramédicale de Tours,**

*Notamment aux docteurs BELIN, BELTRAN, BIBERON, DEBIAIS, DUWICQUET, GAUDRON-ASSOR, LIMOUSIN, MAUROUSSET, MOLINIER, MOTICA, RAKOTOARISON, SIMEONI et STACH.*

**A l'équipe médicale et paramédicale d'Orléans,**

*Notamment aux docteurs AIGNATOAIE, AUZOU, BOUNOLLEAU, CAMI, FAISANT, KEITA, LANOISELEE, LEMAITRE, PALLIX-GUYOT, PIEGAY, PRALINE, TOMASINO et VALLINO-LASPOUGEAS.*

**A l'équipe médicale et paramédicale du Clos Saint Victor,**

*Notamment aux docteurs LAPADAT, MOLINA, SCHEIDECKER et TESSIER, pour le temps qui m'a été accordé pour réaliser ce travail de thèse. A mon ancienne co-interne Mélanie.*

**A l'équipe de Neuroradiologie de Tours,**

*Pour leur disponibilité et leur gentillesse au quotidien.*

*Et a tous les bureaux que j'ai rangés...*

# TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION</b>	16
<b>METHODE</b>	44
<b>RESULTATS</b>	47
<b>DISCUSSION</b>	53
<b>CONCLUSION</b>	62
<b>ANNEXE</b>	63
<b>REFERENCES</b>	70

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>AAC</b>	Angiopathie amyloïde cérébrale
<b>ABRA</b>	A-beta related angiitis (Angéite associée à la protéine amyloïde A-béta)
<b>AIT</b>	Accident ischémique transitoire
<b>AOD</b>	Anticoagulant oral direct
<b>ApoE</b>	Apolipoprotéine E
<b>APP</b>	Amyloid precursor protein (Protéine précurseur amyloïde)
<b>AVK</b>	Anti-vitamine K
<b>A<math>\beta</math>40/42</b>	Protéine amyloïde A-béta 40/42
<b>CAA-I</b>	Cerebral amyloid angiopathy with inflammation (Angiopathie amyloïde inflammatoire)
<b>CAARI</b>	Cerebral amyloid angiopathy related inflammation (Inflammation associée à l'angiopathie amyloïde)
<b>CIM-10</b>	10ème révision de la Classification Internationale des Maladies
<b>EVR</b>	Espace de Virchow Robin
<b>FLAIR</b>	Fluid attenuated inversion recovery (Séquence IRM en inversion-récupération des fluides)
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HCDHWA-D</b>	Hereditary cerebral dominant hemorrhages with amyloid-Dutch type (Angiopathie amyloïde familiale de type néerlandais)
<b>HR</b>	Hazard ratio (Rapport de hasards)
<b>HSA</b>	Hémorragie sous arachnoïdienne
<b>HTA</b>	Hypertension artérielle
<b>HTCD</b>	Hospitalisation de très courte durée
<b>IC</b>	Intervalle de confiance
<b>IRM</b>	Imagerie par résonance magnétique
<b>LCR</b>	Liquide céphalo-rachidien
<b>NHMRC</b>	National Health and Medical Research Council
<b>OR</b>	Odd ratio (Rapport des cotes)
<b>PMSI</b>	Programme de Médicalisation du Système d'Information des hôpitaux
<b>RR</b>	Risque relatif
<b>SMASH-U</b>	Structural vascular lesions, Medication, cerebral Amyloid angiopathy, Systemic disease, Hypertension, or Undetermined
<b>SVD</b>	Small vessels disease (Maladie des petites artères)
<b>SWI</b>	Susceptibility weighted imaging (Séquence IRM de susceptibilité magnétique)
<b>TDM</b>	Tomodensitométrie
<b>UNV</b>	Unité Neurovasculaire
<b>VASCOG</b>	International Society of Vascular Behavioral and Cognitive disorders

# INTRODUCTION

L'angiopathie amyloïde cérébrale (AAC) se caractérise par la présence de dépôts endovasculaires de protéines amyloïdes dans la paroi des petites artères et des artérioles du cortex cérébral et des leptoméniges, responsable d'une fragilisation vasculaire. Elle semble fréquente dans les séries autopsiques, sa prévalence varie selon les séries de 20 à 40% dans la population âgée non démente, et de 50 à 60% dans la population âgée démente<sup>1</sup>.

**On estime que l'AAC est à l'origine de 5 à 20% des hémorragies cérébrales spontanées<sup>1</sup>.** Selon la classification SMASH-U élaborée par Meretoja et Al.<sup>2</sup>, les autres causes d'hématomes cérébraux spontanés sont la microangiopathie hypertensive (35%), l'utilisation d'anticoagulants (14%), la présence d'une lésion structurelle à risque hémorragique (cavernomes et malformations artério-veineuses, 5%) et les pathologies systémiques associées à des troubles de la coagulation (5%). L'étiologie reste indéterminée dans 21% des cas avec cette classification.

**Il s'agit également de la première cause de récurrence hémorragique cérébrale.** Le risque annuel cumulé a été estimé à 7,39%<sup>3</sup> après un premier événement hémorragique cérébral selon une méta-analyse de 10 études, avec cependant une grande hétérogénéité sur le plan statistique.

**L'AAC dans sa forme hémorragique** (c'est-à-dire à l'exception des formes inflammatoire ou associée à un trouble cognitif majeur) **se distingue actuellement en formes « possibles » et « probables » selon les critères diagnostiques de Boston modifiés de 2010<sup>4</sup>.** Ces critères permettent de poser un diagnostic *in vivo* de l'AAC sur des arguments clinico-radiologiques, avec un diagnostic de certitude posé uniquement sur l'examen anatomopathologique. En outre, il semble que ces critères s'appliquent également aux formes non-hémorragiques, avec une probabilité diagnostique évaluée sur la présence d'un ou de plusieurs microsaignements lobaires selon Martinez-Ramirez et Al.<sup>5</sup> Mais la considération récente de la diversité clinique et physiopathologique de cette maladie tend à individualiser des phénotypes plus à risque de se compliquer d'hémorragies cérébrales, a fortiori récidivantes, qui pourraient être identifiés selon des biomarqueurs cliniques et d'imagerie. Il n'existe à ce jour aucun traitement spécifique préventif de l'hémorragie cérébrale liée à l'AAC.



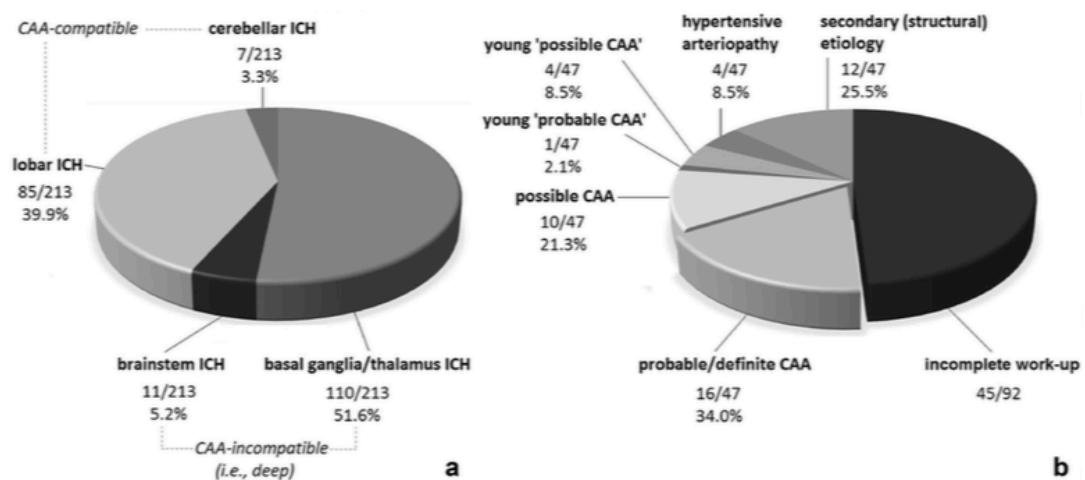
# I. L'ANGIOPATHIE AMYLOÏDE CÉRÉBRALE : UNE DIVERSITÉ CLINIQUE ET PHYSIOPATHOLOGIQUE

## 1. Spectre clinique de l'angiopathie amyloïde cérébrale sporadique

La présentation clinique de la maladie est hétérogène, et peut amener le patient à être pris en charge par un neurologue aussi bien en Unité Neuro-vasculaire, sur une présentation aiguë liée à la survenue d'un premier accident vasculaire cérébral hémorragique – où lors d'une récurrence hémorragique permettant alors de conforter le diagnostic – que sur l'apparition plus progressive d'un déclin cognitif.

### a. Majoration du risque d'occurrence et de récurrence d'hémorragie cérébrale lobaire spontanée

L'AAC représente 5 à 20% des hémorragies cérébrales spontanées<sup>1</sup>. Elles se caractérisent par leur localisation lobaire, c'est-à-dire dans les régions corticales et cortico-sous-corticales, avec une prédominance dans les lobes occipital et temporal. L'atteinte du cervelet est moins fréquente mais possible dans les formes avancées. Elle se distingue de la localisation dite profonde de la microangiopathie hypertensive, intéressant au contraire les ganglions de la base et le tronc cérébral (Figure 1).



**Figure 1** – a = Localisation des hémorragies cérébrales spontanées, b = Étiologies des hémorragies lobaires et cérébelleuses ; selon une cohorte rétrospective de 213 patients présentant une hémorragie cérébrale spontanée d'après Fakan et Al.<sup>6</sup> A noter un âge significativement plus jeune (médiane de 64,7 vs 69,1 ans) dans le groupe des hémorragies lobaires/cérébelleuses par rapport au groupe des hémorragies profondes, et une prépondérance masculine de l'ordre de 2/3 quel que soit le groupe.

Cependant, l'angiopathie amyloïde est souvent associée à d'autres facteurs de risque hémorragique étant donné la population âgée qu'elle touche :

- L'hypertension artérielle. Elle semble majorer le risque hémorragique chez les patients atteints d'AAC. En effet, un mauvais contrôle tensionnel semble associé à un plus haut risque de récurrence hémorragique, et ce aussi bien dans les hématomes lobaires que non lobaires d'après Biffi et Al<sup>7</sup> et Pasi et Al<sup>8</sup>. Ces données sont cohérentes avec des études physiopathologiques animales ; l'introduction expérimentale de dépôts de protéines A $\beta$  dans le cerveau de souris Tg2576 (induction de lésions Alzheimer-like) augmente le risque d'hémorragie cérébrale spontanée, mais l'induction médicamenteuse d'une hypertension artérielle semble être un facteur de risque surajouté d'hémorragie<sup>9</sup>, possiblement lié à une augmentation du taux de métalloprotéinases MPP9 au sein des dépôts amyloïdes (avec augmentation accrue du stress oxydatif).
- La prise d'anticoagulants. Ils sont fréquemment utilisés chez les patients âgés en raison de leurs comorbidités cardiovasculaires. Nous nous intéressons particulièrement à la fibrillation atriale, l'arythmie la plus fréquente dans le monde, qui touche une personne sur quatre au cours de la vie. Sa prévalence augmente avec l'âge à partir de 40 ans ; à titre d'exemple, elle touche 9% des personnes âgées de plus de 65 ans aux États-Unis<sup>10</sup>. Elle est observée chez 25,7% des patients présentant une hémorragie cérébrale attribuée à l'AAC selon Kaiser et Al<sup>11</sup> (sans précision si d'origine valvulaire ou non). Le recours à une anticoagulation curative est recommandé chez la plupart des patients en fonction du score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC<sup>10</sup> (Annexe 1), calculé en prenant compte des facteurs de risque cardiovasculaire du patient. Cela afin d'éviter sa principale complication, la survenue d'un AVC ischémique. Plus spécifiquement chez les patients anticoagulés pour une fibrillation atriale compliquée d'une ischémie cérébrale (transitoire ou constituée), et présentant des microsaignements à l'imagerie initiale, on observe un taux d'hémorragie cérébrale symptomatique significativement plus élevé de l'ordre de 9,8 pour 1000 patients/an (IC 95% 4,0-20,3)<sup>12</sup>. La prise en compte à la fois de ces microsaignements, mais aussi de la présence d'un diabète, du type d'anticoagulant et du score de risque hémorragique global HAS-BLED (Annexe 2) semble prédictif de la survenue d'une hémorragie cérébrale selon l'étude CROMIS-2<sup>12</sup>.

- La relation entre l'utilisation d'antiagrégant plaquettaire et la survenue d'un hématome cérébral n'est pas clairement établie, avec des données contradictoires selon les études<sup>13</sup>. La méta-analyse menée par Qiu et Al.<sup>14</sup> sur 20988 patients issus de 37 études a observé une plus forte prévalence des microbleeds chez les patients sous antiagrégant plaquettaire (OR à 1,21, IC 95%, 1,07-1,36, p = 0,002), avec une association significative en cas de localisation strictement lobaire (OR à 1,37, IC 95%, 0,98-1,90, p = 0,062) comparativement aux localisations profondes ou sous-tentorielles. Cette étude montre également une plus grande incidence d'hémorragies cérébrales spontanées chez les patients sous antiagrégant plaquettaire présentant des microbleeds (OR à 3,40, IC 95%, 2,00-5,78, p < 0,005). Les auteurs suggèrent tout de même d'interpréter ces résultats avec prudence, les données étant hétérogènes entre les études.
  
- L'utilisation de statines reste controversée. En effet, une méta-analyse des études SPARCL (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*) et HPS (*Heart Protection Study*) montre que malgré l'effet protecteur sur le risque d'AVC ischémique, l'utilisation de statines augmente le risque d'hémorragie cérébrale<sup>15</sup> avec un RR à 1,73 (IC 95%, 1,19-2,50). Ces données requièrent des études complémentaires.
  
- Une consommation chronique ou excessive d'alcool est retrouvée chez 14,6% des patients ayant une hémorragie cérébrale spontanée<sup>16</sup>, avec une prédominance masculine et un tabagisme actif fréquemment associé. Une étude rétrospective multicentrique menée sur 3173 patients italiens a montré que la consommation excessive d'alcool ne semble pas être en soi une cause d'hémorragie cérébrale, mais représente un facteur favorisant en cas de microangiopathie cérébrale préexistante, notamment hypertensive, avec un sur-risque de présenter un hématome profond<sup>17</sup> (OR à 1,68 ; IC 95 % 1,36-2,09) sur une période de suivi de 12 ans. Il n'a cependant pas été démontré d'effet significatif sur la survenue d'hématome lobaire.

Ces facteurs sont modifiables ; le bon contrôle de l'HTA et l'arrêt des antithrombotiques (antiagrégants plaquettaires et anticoagulants oraux) – quand il est possible – constituent donc à ce jour les seules thérapeutiques préventives d'hémorragies cérébrales liées à l'AAC et de leur récurrence.

D'autres facteurs hémorragiques, non modifiables, sont cependant identifiés :

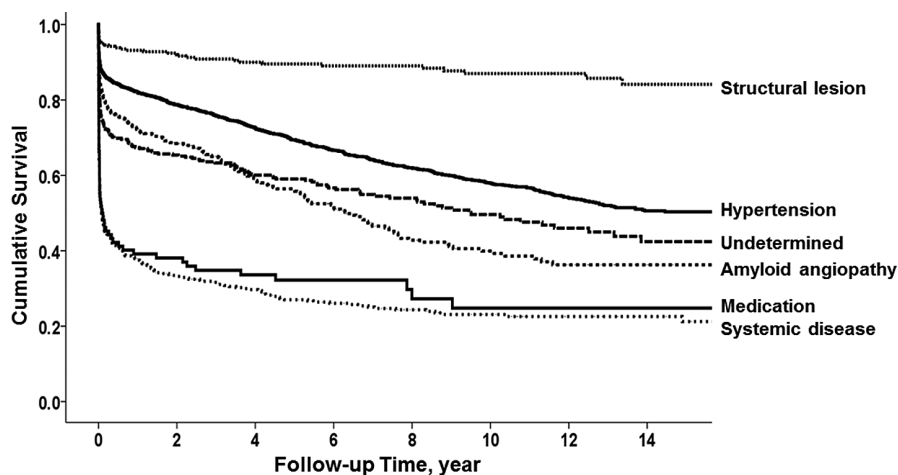
- Certaines isoformes de l'apolipoprotéine E confèrent un sur-risque hémorragique constitutionnel. Il s'agit d'une protéine de surface jouant un rôle dans la régulation du métabolisme lipidique (transfert lipidique, lipolyse), produite notamment par les astrocytes et les cellules gliales au sein du parenchyme cérébral. Il existe trois polymorphismes de l'allèle ApoE, appelés  $\epsilon 4$ ,  $\epsilon 2$  et  $\epsilon 3$ , résultant de la modification d'un acide aminé. Les propriétés fonctionnelles des différentes isoformes d'ApoE s'en retrouvent modifiées ; de ce fait, les allèles  $\epsilon 4$  et  $\epsilon 2$  sont associés à un risque augmenté d'hématomes spontanés, mais aussi de récurrence hémorragique<sup>1</sup>.
- La survenue de maladies neurodégénératives : il existe un chevauchement entre l'AAC et la maladie d'Alzheimer. Le peptide A $\beta$ , normalement monomérique et soluble, se caractérise par une longueur de 38 à 43 acides aminés. La perte de solubilité de ce peptide, entraînant son agrégation pathologique en fibrilles puis en plaques, est décrite pour les formes avec 40 (A $\beta$ 40) et 42 (A $\beta$ 42) acides aminés. Le ratio A $\beta$ 40/A $\beta$ 42 résulte d'un site de clivage différent de la protéine précurseur APP, modulée par l'expression de certaines isoformes de l'ApoE (mise en évidence *in vivo* par l'étude de souris Tg2576 « *knock-in* » pour les gènes de l'ApoE  $\epsilon 4$  et  $\epsilon 3$ , selon Fryer et Al.<sup>18</sup>). On observe schématiquement soit des dépôts parenchymateux d'A $\beta$ 42 caractéristiques de la maladie d'Alzheimer, soit des dépôts péri-vasculaires d'A $\beta$ 40 responsables de l'AAC. Cependant, les études neuropathologiques retrouvent des dépôts d'A $\beta$ 40 chez plus de 80% des patients atteints de maladie d'Alzheimer, contre seulement 23 à 57% dans la population âgée asymptomatique. Mais surtout, des lésions vasculaires d'AAC sont observées chez 20 à 40% des patients Alzheimer, avec une incidence croissante avec l'âge (2% entre 65 et 74 ans, 8% entre 75 et 84 et 12% après 85 ans). La majorité des patients Alzheimer présente néanmoins des lésions modérées d'AAC, les lésions sévères étant retrouvées chez seulement 25% des patients<sup>4</sup>.

En cas d'AAC confirmée, une manifestation clinique semble prédictive de la survenue d'une hémorragie cérébrale spontanée : les « auras » amyloïdes. Aussi appelées *Amyloid spell* ou *Transient focal neurological episode*, elles se définissent par des phénomènes neurologiques transitoires de moins de 30 minutes (classiquement de moins de 10 minutes), pouvant prendre aussi bien des aspects "*aura-like*" avec des symptômes positifs, que des aspects "*AIT-like*" sur leur versant déficitaire. Il est important de ne pas les confondre avec de véritables accidents ischémiques transitoires étant donné les risques liés à l'utilisation abusive d'antiagrégant plaquettaire ou d'anticoagulant. Elles sont décrites chez environ 14% des AAC,

et sont significativement associées à la présence d'une hémorragie sous-arachnoïdienne de la convexité, avec une relation directe entre la localisation des lésions et les symptômes présentés. Les mécanismes physiopathologiques sont encore mal connus, possiblement d'origine migraineuse ou épileptique. La survenue d'une aura amyloïde est prédictive d'une hémorragie lobaire dans l'année qui suit chez 50% des patients, dont la moitié dans les 8 semaines suivant l'aura<sup>19</sup>. Cela souligne l'intérêt de réaliser une IRM avec des séquences pondérées T2 FLAIR et de susceptibilité magnétique chez tout patient âgé présentant des symptômes neurologiques transitoires.

D'autre part, la mortalité précoce suite à un premier événement hémorragique cérébral est importante. Selon Fakan et Al., la létalité observée à un mois est de 33,8%, sans différence significative entre les hématome lobaires et cérébelleux (toute cause confondue). Les facteurs significativement associés à l'augmentation du nombre de décès sont l'âge avancé (OR = 1,04, p = 0,003) et un INR supérieur à 1,4 (OR = 2,51 ; p = 0,035) en cas d'utilisation d'anticoagulant<sup>6</sup>.

Yeh et Al.<sup>20</sup> ont observé chez 3785 patients ayant présenté un premier hématome cérébral spontané (quelle que soit la localisation) une mortalité globale de 19,5% à 1 mois, de 22,1% à 3 mois et de 26,3% à 1 an (Figure 2). Les données concernant spécifiquement l'AAC sont semblables, avec une mortalité de 17,7% à 1 mois, de 22,0% à 3 mois et de 27,9% à 1 an.



**Figure 2** – Survie à long terme (suivi prospectif de 15 ans) après un premier hématome lobaire en fonction de l'étiologie ( $p < 0,001$ ) d'après Yeh et Al.<sup>20</sup>

b. Les troubles cognitifs

Les troubles cognitifs rencontrés dans l'AAC sporadique sont d'origine multifactorielle :

- En effet, il est démontré que L'AAC est associée à une augmentation du risque de trouble cognitif majeur (indépendamment de la survenue d'une macro-hémorragie cérébrale) avec un OR à 1,2 (IC 95% 1.082-1.414) selon Boyle et Al.<sup>21</sup> ;
- La survenue d'un hématome dit stratégique, en particulier dans certaines localisations corticales (lobe frontal, lobe temporal médial, gyrus cingulaire...) où devant la présence de multiples hématomes ;
- Il existe également des relations avec la maladie d'Alzheimer démontrées par des études post-mortem comme décrit précédemment ;
- La présence de comorbidités gériatriques pouvant aussi bien représenter des facteurs confondants que synergiques de troubles cognitifs avec les lésions d'AAC.

Les symptômes sont avant tout cognitifs, avec une altération de la vitesse de traitement de l'information, des troubles de la mémoire épisodique et sémantique, ainsi que des difficultés attentionnelles ou exécutives. Des symptômes psychiatriques peuvent également s'associer comme des modifications de la personnalité, des troubles du comportement ou une dépression.

Par ailleurs, chez des patients ayant un diagnostic d'AAC probable sans antécédent d'hématome lobaire (c'est-à-dire les patients âgés d'au moins 55 ans ayant de multiples microbleeds de localisation strictement lobaire, ou un microbleed associé à une hémosidérose corticale focale ou disséminée), les facteurs prédictifs de troubles cognitifs majeurs mis en évidence sont l'âge élevé, la présence de troubles cognitifs légers préexistants ainsi qu'un score SVD <sup>(Annexe 3)</sup> (*small vessels disease*) élevé. L'incidence cumulée de troubles cognitifs majeurs est de 14% à 1 an (95% CI: 5%-23%) et de 73% à 5 ans (95% CI: 55%-84%) selon Xiong et Al.<sup>22</sup>

L'incidence cumulée de troubles cognitifs majeurs à 1 an est plus que doublée en cas de survenue d'un hématome lobaire (23% contre 9%) selon Moulin et Al.<sup>23</sup>

Xiong et Al.<sup>24</sup> ont cherché à mettre en évidence un profil neuropsychologique spécifique de l'AAC chez les patients diagnostiqués comme tel mais ne présentant pas de trouble cognitif. Ils observent une altération significative de la vitesse de traitement de l'information, des fonctions exécutives, des capacités attentionnelles et de la mémoire épisodique et sémantique. Ces anomalies sont significativement corrélées avec le volume cérébral total,

mais n'ont pas de relation démontrée avec le nombre de microbleeds ou la sévérité de la leucopathie vasculaire. Par ailleurs, il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre la démence vasculaire (selon les critères VASCOG) liée à l'AAC et à la microangiopathie hypertensive d'après Planton et Al.<sup>25</sup>

La forme sporadique mais aussi la forme héréditaire (forme néerlandaise) présentent une atrophie corticale significative de l'ordre de 5-6% comparativement aux patients sains du même âge<sup>26</sup>. Cependant, ce pattern semble indépendant de celui observé dans la maladie d'Alzheimer. En effet, au-delà d'une différence sur le plan topographique, l'atrophie elle-même semble bien plus importante de l'ordre de 3% dans la maladie d'Alzheimer par rapport aux patients du même âge présentant une AAC. L'atrophie corticale prédomine dans les régions postérieures, plus importante dans les lobes occipital, temporal, pariétal postérieur et dans les régions fronto-médiales, c'est-à-dire dans les régions connues pour avoir une plus grande charge lésionnelle d'AAC tant sur le plan neuropathologique que radiologique. L'atrophie corticale semble donc trouver son explication dans le dysfonctionnement vasculaire sous-jacent lié à l'AAC.

D'autre part, les techniques de tractographie utilisant l'imagerie par tenseur de diffusion ont mis en évidence une altération des faisceaux de substance blanche à projections occipitales, pariétales et temporales<sup>27</sup>. Ces altérations du connectome font ainsi le lien entre les lésions observées en neuropathologie et leur impact fonctionnel, sous-tendant les mécanismes à l'origine du déclin cognitif décrit dans l'AAC.

## **2. Aspects physiopathologiques**

L'AAC intéresse les petits vaisseaux cérébraux, principalement des artérioles corticales et lepto-méningées (rarement les capillaires et veinules). Nous nous intéressons dans ce travail essentiellement à la forme sporadique. Elle résulte de l'accumulation de protéine  $\beta$ -amyloïde A $\beta$ 40 dans l'espace péri-vasculaire et la paroi micro-vasculaire. D'autres formes plus rares, héréditaires et liés à l'accumulation d'autres protéines partageant les caractéristiques « amyloïdes » seront évoquées dans un chapitre dédié.

La protéine A $\beta$ 40 rassemble ces caractéristiques dites amyloïdes, à savoir une coloration par le rouge Congo, l'aspect fortement éosinophile en coloration Hématéine-Eosine-Safran, ainsi qu'une biréfringence "vert pomme" en lumière polarisée. Elle se compose de 40 acides aminés, et diffère donc de la protéine A $\beta$ 42 responsable de la maladie d'Alzheimer, suggérant des mécanismes physiopathologiques différents. Elle est produite par les neurones. On ne lui

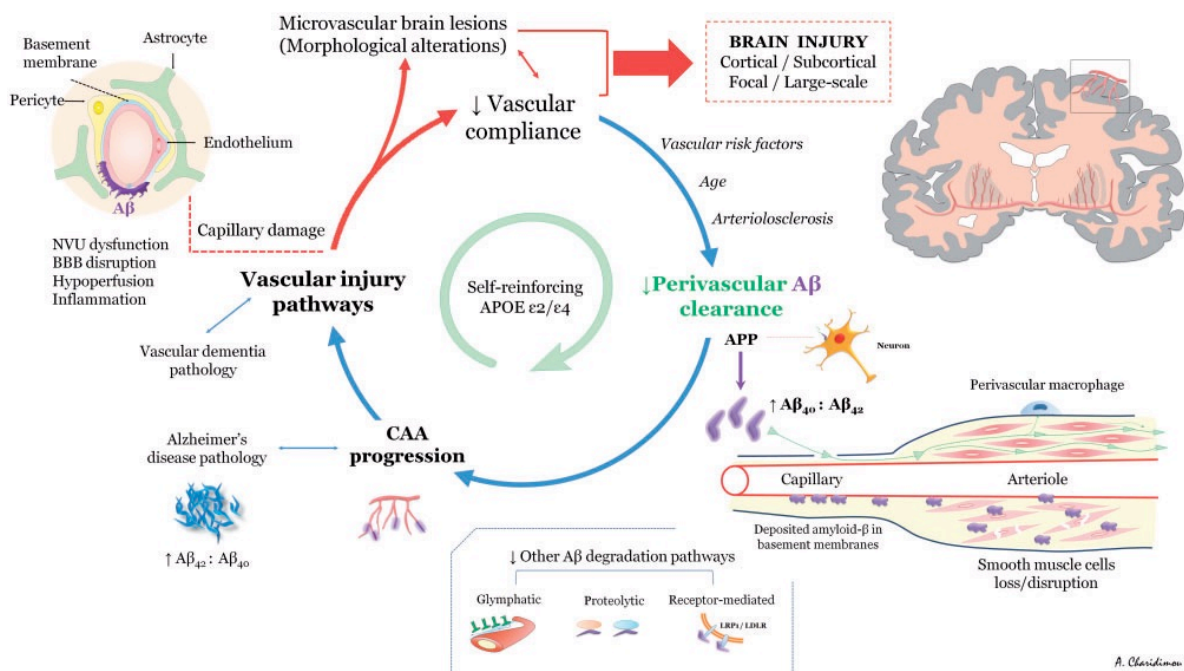
a pas identifié de fonction à ce jour<sup>28</sup>. Elle se différencie également de la protéine amyloïde responsable de l'amylose systémique.

Plusieurs mécanismes concourent en l'accumulation du peptide  $\beta$ -amyloïde :

- Il existe tout d'abord une synthèse excessive du peptide amyloïde, dont la forme monomérique, soluble, finit par s'agréger en fibrilles puis en plaques selon des mécanisme mal connus, formant progressivement des dépôts endo-vasculaires et parenchymateux ;
- Cela entraîne une dysfonction du couplage neuro-vasculaire, avec une toxicité importante du peptide  $\beta$ -amyloïde pour les péricytes et augmentation du stress oxydatif selon Hall et Al.<sup>29</sup> Une altération tissulaire, notamment neuronale, est possible par hypoxie secondaire ;
- Les dépôts périvasculaires entraînent également une altération du drainage périvasculaire. En effet, les capillaires semblent jouer un rôle dans l'épuration du peptide  $\beta$ -amyloïde par efflux à travers la barrière hémato-encéphalique. Cependant, ces mécanismes de drainage s'altèrent progressivement avec l'âge, probablement en lien avec les allèles ApoE  $\epsilon 2$  et  $\epsilon 4$ . Les peptides se retrouvent alors piégés dans les espaces de Virchow-Robin. Il est suggéré que cela entraîne leur hypertrophie ou leur dilatation, parfois visibles en IRM. Ces lésions affectent préférentiellement les centres semi-ovales ;
- La compliance vasculaire est également altérée, par dysfonctionnement des mécanismes d'autorégulation de la barrière hémato-encéphalique avec des troubles de la vasodilatation observés en IRM fonctionnelle dans les AAC avancées selon Grinberg et Al.<sup>30</sup> et Dumas et Al.<sup>31</sup> ;
- Certaines isoformes de l'apolipoprotéine E sont impliquées ; l'allèle ApoE  $\epsilon 4$  favorise l'accumulation de dépôts  $\beta$ -amyloïdes et l'allèle ApoE  $\epsilon 2$  induit des changements structurels des plaques amyloïdes favorisant leur rupture<sup>1</sup> ;
- D'autres mécanismes sont débattus à l'heure actuelle, comme une possible propagation et transmission prion-like du peptide  $\beta$ -amyloïde, ainsi qu'une possible altération de l'expression de gènes vasculaires<sup>1</sup>, appelés "vasculome", notamment concernant la production de cytokines pro-inflammatoires en cas d'agression endothéliale.

Il existe donc à la fois une augmentation de la synthèse du peptide  $\beta$ -amyloïde, un défaut d'élimination par de multiples mécanismes, ainsi qu'un phénomène d'auto-entretien des lésions conduisant à l'accumulation périvasculaire pathologique de ce peptide (Figure 3).

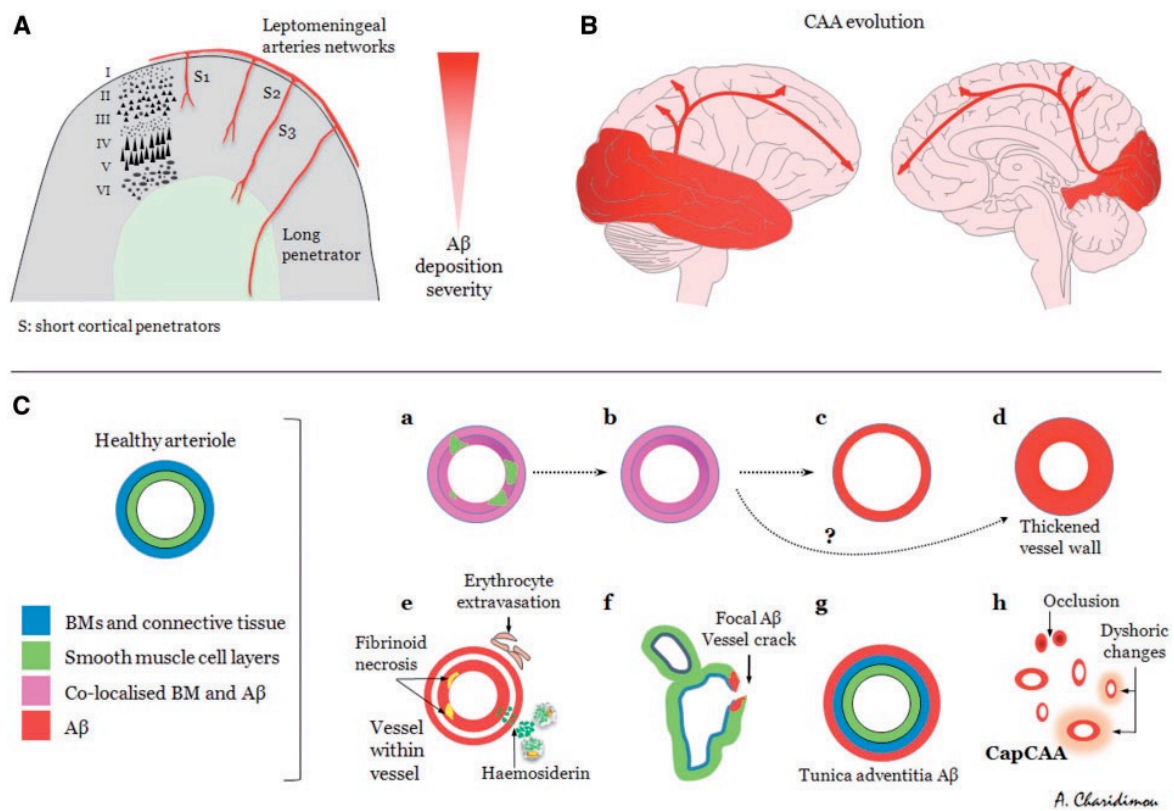




**Figure 3** – Vision schématique des potentiels mécanismes de l'AAC et de leur auto-entretien selon Charidimou et Al.<sup>32</sup>

Les dépôts de protéine β-amyloïde se font principalement aux dépens de la média (autour des fibres musculaires lisses) et de l'adventice, avec une perte des cellules musculaires lisses aux stades avancés. L'altération de la média entraîne un dédoublement de la paroi, prenant alors un aspect de "double contour". Cela peut entraîner une diminution du flux voire une occlusion de la lumière artériolaire, responsable de micro-infarctus corticaux ou sous-corticaux. L'altération de la paroi entraîne la formation de microanévrismes avec nécrose fibrinoïde, responsables de micro-saignements avec dépôts périvasculaires de produits de dégradation érythrocytaire. Lorsqu'un facteur aigu se surajoute, comme une augmentation soudaine de la pression artérielle - ou un traumatisme cérébral mineur (quelques cas rapportés dans la littérature<sup>33</sup>, généralement suite à une chute, bien que ce facteur soit probablement plus souvent rencontré en pratique courante<sup>1</sup>) - la paroi artériolaire déjà fragilisée peut se rompre et entraîner la formation d'une macro-hémorragie lobaire. Il existe aussi une altération de la substance blanche en regard avec des processus de démyélinisation et de gliose. À noter que les cellules endothéliales sont relativement préservées, y compris dans les formes avancées (Figure 4).

Les dépôts  $\beta$ -amyloïdes sont préférentiellement observés dans les régions corticales postérieures<sup>32</sup>, intéressant principalement le lobe occipital et dans une moindre mesure les lobes temporal et pariétal. Le lobe occipital est le plus sévèrement touché, avec une atteinte possible du cervelet dans les formes avancées. Nous notons un respect des noyaux gris centraux et de la substance blanche profonde. Cependant, nous pouvons observer une distribution "patchy" des lésions, à savoir qu'un vaisseau sévèrement touché peut-être adjacent d'un vaisseau dépourvu de dépôt  $\beta$ -amyloïde. Cela peut être à l'origine de faux négatifs à la biopsie cérébrale.



**Figure 4** – Évolution et phénotypes neuropathologiques des dépôts  $\beta$ -amyloïdes dans l'AAC avancée selon Charidimou et Al.<sup>32</sup> ; A = représentation topographique des dépôts  $\beta$ -amyloïdes au sein des artérioles leptoméningées ; B = évolution topographique des lésions d'AAC ; C = Patterns neuropathologiques dans l'AAC sévère

Deux sous-types histologiques<sup>1</sup> d'angiopathie amyloïde cérébrale sont décrits :

- Un type I, représenté par des dépôts  $\beta$ -amyloïdes dans les capillaires corticaux, avec ou sans altération des autres vaisseaux, plus fortement associé à l'allèle ApoE  $\epsilon 4$  ; les lésions sont similaires à celles observées dans la maladie d'Alzheimer ;
- Un type II, se distinguant par des dépôts  $\beta$ -amyloïdes restreints aux vaisseaux corticaux et leptoméningés, plutôt associé à l'allèle ApoE  $\epsilon 2$ .

### **3. Diversité sur le plan génétique**

Plusieurs formes familiales d'AAC ont été décrites. Dans le parenchyme cérébral, la protéine  $\beta$ -amyloïde est produite par les neurones ; il s'agit d'un produit de dégradation d'une protéine précurseur appelée APP<sup>28</sup> ( $\beta$ -Amyloid Precursor Protein), présente dans un récepteur membranaire codé par le chromosome 21. Les mutations du gène codant pour l'APP sont rares et se transmettent généralement sur un mode autosomique dominant. Parmi les AAC  $A\beta$  héréditaires, le type néerlandais (autrement appelé HCDHWA-D) est le plus fréquent ; il résulte d'une modification d'un acide glutamique en glutamine au codon 693, observé chez quatre familles non liées provenant des Pays-Bas. Le dépistage est possible par dosage de la protéase-nexine II dans le LCR, alors abaissée, avant confirmation génétique.

Une étude portant sur 58 patients atteints de la forme néerlandaise a voulu montrer si le risque de récurrence hémorragique est plus important que dans la forme sporadique ; ce risque est en effet plus élevé (HR 2.8, CI 95% 1,6-4.9,  $p < 0,001$ ), ainsi que le risque de décès à long terme (HR 2.8, CI 95% 1,5-5.2,  $p < 0,001$ ) dans la forme familiale HCHWA-D<sup>34</sup>. Les récurrences se font globalement chez des patients plus jeunes présentant moins de facteurs de risque cardiovasculaire, et la mortalité semble également un peu plus élevée chez les femmes dans la forme familiale. Cette analyse comporte cependant des limites, comme le faible échantillon de patients ou encore l'absence d'analyse génétique confirmant l'absence de mutation dans le groupe des AAC sporadiques.

D'autres formes  $A\beta$  héréditaires ont été identifiées<sup>35</sup>, telles la forme flamande (mutation au codon 693), la forme italienne (au codon 693 également) et la forme Iowa (au codon 694). Des formes héréditaires ont également été décrites avec d'autres protéines partageant les caractéristiques « amyloïdes », notamment la Cystatine C, la Transthyrétine, la Gelsoline ou la protéine PrP. Certaines formes sont aussi de profil biochimique inconnu (types britannique et danois, par mutation du gène BRI sur le chromosome 13).

#### **4. Une autre forme, rare : l'angiopathie amyloïde inflammatoire**

L'AAC inflammatoire, aussi appelée CAA-I (*cerebral amyloid angiopathy associated with inflammation*) est une entité rare mais de mieux en mieux connue. Elle se définit par une réponse inflammatoire aux dépôts  $\beta$ -amyloïdes, surajoutée à la fragilité vasculaire préexistante liée à l'AAC.

Elle se distingue sur le plan neuropathologique en deux sous-types selon Corovic et Al., à savoir :

- ABRA (*A-beta related angiitis*) présente dans 73% des cas, correspondant à une vascularite transmurale avec ou sans formation de granulomes ;
- CAARI (*Cerebral amyloid angiopathy related inflammation*), traduisant la présence d'infiltrats inflammatoires périvasculaires avec macrophages et cellules géantes multinucléées, retrouvée dans 51 % des cas ;
- L'association des deux types de lésion est retrouvée dans 23 % des cas.

Il existe une grande variabilité sur le plan clinique, mais à la différence de la forme classique de l'AAC, les hématomes lobaires ne sont généralement pas le mode de révélation ; elle se présente plutôt par des troubles cognitifs, une épilepsie ou des céphalées<sup>36</sup>. L'IRM cérébrale et la ponction lombaire jouent un rôle essentiel dans le diagnostic. Des critères diagnostiques ont été proposés par Auriel et Al. en 2016<sup>37</sup>.

Les corticoïdes sont principalement utilisés (dans 80% des cas), parfois en association avec du cyclophosphamide (33% des cas). L'utilisation d'autres immunothérapies reste anecdotique. Malgré tout, le pronostic reste défavorable et 29% des patients décèdent sous traitement<sup>36</sup>.

#### **5. Les biomarqueurs d'AAC en neuro-imagerie**

L'imagerie cérébrale, et particulièrement par IRM, apporte des arguments majeurs en faveur de l'AAC, étant donné qu'elle est le seul moyen de faire le diagnostic *in vivo* au regard des critères de Boston modifiés. Les marqueurs de neuro-imagerie<sup>1</sup> (Annexe 4) d'intérêt dans l'angiopathie amyloïde sont :

- La présence de microbleeds ou microsaignements, liés à la présence de sidérophages à proximité des vaisseaux altérés par la micro-angiopathie, témoins permanents de phénomènes de micro-ruptures passés. Ils sont visibles en séquences de susceptibilité

magnétique (T2\*, SWI) et prennent l'aspect de petites lésions punctiformes bien limitées hypointenses. Leur distribution est toujours lobaire, par opposition à la microangiopathie hypertensive, intéressant majoritairement les régions postérieures. Ils sont fortement corrélés à l'allèle ApoE ε4 ;

- La présence d'une hémorragie corticale, traduisant des séquelles d'hémorragies sous-arachnoïdiennes spontanées de la convexité, avec dépôts d'hémossidérine au niveau des couches superficielles du cortex cérébral. Elle se caractérise par un hyposignal sinueux à la surface du cortex en séquences de susceptibilité magnétique ;
- Une leucopathie vasculaire, traduisant une souffrance de la substance blanche avec démyélinisation, perte axonale et gliose par probable hypoperfusion chronique et accumulation de micro-infarctus asymptomatiques. Dans l'AAC, elle atteint préférentiellement les régions postérieures<sup>38</sup>, visibles en hypersignal T2 FLAIR ;
- La présence de micro-infarctus cérébraux visibles en séquence T2 FLAIR et/ou diffusion (mais aussi en 3D-T1 à haute résolution), associés aux microbleeds et à la leucopathie, suggérant des mécanismes physiopathologiques communs ;
- La présence de dilatations des espaces péri-vasculaires (de Virchow-Robin) au niveau des centres semi-ovales (comparativement à la localisation préférentielle au niveau des noyaux gris centraux pour la micro-angiopathie hypertensive), témoins supposés d'une altération du drainage péri-vasculaire du liquide interstitiel cérébral. Elles se caractérisent en séquence T1 ou T2 FLAIR par un signal proche de celui du LCR, rond ou arrondi (si la coupe est perpendiculaire à la trajectoire du vaisseau adjacent) ou linéaire (si la coupe est parallèle au vaisseau), de diamètre généralement inférieur à 3mm.<sup>39</sup>

Par ailleurs, il existe à ce jour plusieurs séquences IRM<sup>40</sup> permettant de mettre en évidence les saignements intracrâniens. En premier lieu, la séquence T2\* - ou Écho de gradient - joue sur les différences de temps de relaxation T2\* (c'est-à-dire de la décroissance de la composante transversale du vecteur d'aimantation liée à l'interaction spin-spin après avoir été soumis à un champ magnétique externe) pour mettre en évidence des différences de champ magnétique entre différents constituants. Cela permet, entre autres, de mettre en évidence les produits de dégradation de l'hémoglobine au sein du parenchyme cérébral.

Le phénomène de susceptibilité magnétique (c'est-à-dire la capacité d'induire une variation du champ magnétique local en présence d'un champ magnétique externe) est utilisé par de nouvelles séquences d'IRM afin de mettre en évidence plus spécifiquement certaines substances paramagnétiques issues du sang ou de ses produits de dégradation. Dans le cas des micro et macro-saignements cérébraux, il s'agit de la déoxyhémoglobine et la méthémoglobine intracellulaire à un stade aigu et subaigu précoce ; la méthémoglobine extracellulaire à un stade subaigu tardif ; et l'hémosidérine à un stade tardif. Trois séquences disponibles actuellement en routine utilisent ce phénomène de susceptibilité magnétique, à savoir :

- La SWI (*Susceptibility weighted imaging*, développée par Siemens) ;
- La SWAN (*T2 star weighted angiography*, développée par General Electric) ;
- La VenobOLD (*Venous blood oxygen level dependant*, développée par Philips).

Comparativement à la T2\*, elles présentent une réduction de la taille des voxels, ce qui leur confère une haute résolution spatiale. Il s'agit également d'une imagerie d'artéfact avec un effet grossissant (aussi appelé *blooming artifact*) utile pour la détection des microsaignements bien que cela surestime leur taille (sur une IRM 1,5 ou 3 Tesla, les microsaignements mesurent généralement 2 à 5 mm de diamètre mais peuvent atteindre 10 mm selon la force du champ magnétique)<sup>39</sup>. En pratique, cela nécessite une durée d'acquisition de quatre minutes pour couvrir l'ensemble de l'encéphale sur une IRM 3 Tesla<sup>40</sup>. A noter que la séquence SWI est fréquemment utilisée en routine au CHU de Tours et au CHR d'Orléans.

## **6. Les critères diagnostiques actuels de l'AAC**

Le diagnostic de certitude est jusqu'alors anatomopathologique, possible uniquement par étude post-mortem ou après l'évacuation chirurgicale d'un l'hématome. Des critères diagnostiques dits de Boston ont été établis en 1995, prenant en compte des données cliniques et d'imagerie afin de distinguer *in vivo* des formes « possible » ou « probable » d'AAC (définis dans les méthodes d'une publication des docteurs C. Kase, D. Kanter et M. Pessin).

La sensibilité de ces critères a été augmentée suite à leur modification en 2010<sup>4,41</sup>, en prenant compte de la présence d'une hémosidérose corticale <sup>(Tableau 1)</sup> sans que cela n'altère leur spécificité pour autant. A noter qu'ils sont alors applicables également en l'absence de macro-hémorragie lobaire, devant la présence d'une hémosidérose corticale n'ayant pas fait la preuve d'une autre étiologie sous-jacente.

---

**AAC avec preuve histologique :**

*Données cliniques et neuropathologiques (hématome évacué ou biopsies corticales)*

- Hémorragie/micro-saignement lobaire cortical ou cortico-sous-cortical
- Certain degré d'AAC sur le prélèvement
- Pas d'autre lésion

---

**AAC probable sans preuve histologique :**

*Données cliniques et d'imagerie (IRM ou scanner)*

- Hémorragies multiples/microsaignements restreints en région lobaire, corticale ou cortico-sous-corticale (hémorragie cérébelleuse permise) ou hémorragie unique/micro-saignement lobaire cortical ou cortico-sous-cortical et hémosidérose superficielle focale ou disséminée
- Âge  $\geq$  55 ans
- Absence d'autre cause d'hémorragie ou d'hémosidérose superficielle

---

**AAC possible :**

- Hémorragie unique restreinte en région lobaire, corticale ou cortico-sous-corticale, ou hémosidérose superficielle focale (étendue à moins de 4 sillons) ou disséminée (étendue à 4 sillons ou plus)
- Âge  $\geq$  55 ans
- Absence d'autre cause d'hémorragie ou d'hémosidérose superficielle

---

**Tableau 1 – Critères diagnostiques d'AAC de Boston modifiés<sup>4</sup>**

---

## II. LA RÉCIDIVE HÉMORRAGIQUE DANS L'ANGIOPATHIE AMYLOÏDE

L'hémorragie cérébrale spontanée représente environ 10 à 15 %<sup>42,43</sup> de l'ensemble des accidents vasculaires cérébraux. Nous avons avancé en introduction le fait que l'AAC représente la première cause d'hémorragie cérébrale spontanée récidivante, en nous référant à la revue de la littérature suivante :

**Biffi et Al. (2015)**<sup>7</sup> ont observé que sur 1145 patients le nombre de récurrence d'hématomes lobaires était supérieur à celui des hématomes non lobaires (102 récurrences sur 505 hématomes lobaires, soit environ 20% contre 7% d'hématomes non lobaires), sans prise en compte des étiologies sous-jacentes. A noter qu'un mauvais contrôle de l'HTA est associé à un plus grand risque de récurrence hémorragique quelle que soit la localisation, avec un HR à 3.53 pour les hématomes lobaires (IC 95%, 1.65-7.54) et un HR à 4.23 (IC 95%, 1.02-17.52) pour les hématomes non lobaires. L'augmentation de la pression artérielle systolique est significativement associée à une augmentation de la récurrence des hématomes lobaires et non lobaires, alors que la pression artérielle diastolique concerne seulement la récurrence des hématomes non lobaires.

**Hanger et Al. (2007)**<sup>43</sup> ont analysé rétrospectivement 915 patients néo-zélandais ayant présenté une hémorragie cérébrale spontanée (toute cause confondue) sur une période de 8,5 ans. La population était majoritairement caucasienne (92%), avec une moyenne d'âge de 72,4 ans. La mortalité précoce était importante, avec 52% de décès pendant la première semaine. 19 patients (soit 2,5%) ont présenté au moins une récurrence hémorragique, et parmi eux 3 patients ont présenté 2 récurrences (toutes lobaires). Cela correspond à un taux de récurrence de 1,2% par an pour les patients ayant survécu à distance de leur premier événement. Ce taux est discrètement plus élevé dans la première année de suivi, estimé à 2,1%. Seul l'âge élevé est associé au risque de récurrence ( $p = 0,049$ ). Ni le sexe ni la localisation du premier hématome ne sont associés au risque de récurrence, bien que les hématomes profonds semblent moins sujets à la récurrence en tendance. La majorité des récurrences hémorragiques étaient de type « lobaire-lobaire ». A noter que la cause du saignement n'était pas précisée, et la présence d'une HTA ou l'utilisation d'antithrombotique n'était pas décrites.

**Leasure et Al. (2020)**<sup>44</sup> ont montré sur un suivi prospectif de 31355 patients californiens (États-Unis) un taux de récurrence hémorragique de 3,0% à 1 an après un premier hématome cérébral toute cause confondue (sauf traumatique). La plupart des patients n'ayant pas récidivé présentaient de nombreuses comorbidités cardiovasculaires, responsables d'une plus grande mortalité. D'autre part, il existe des disparités ethniques face au risque de récurrence



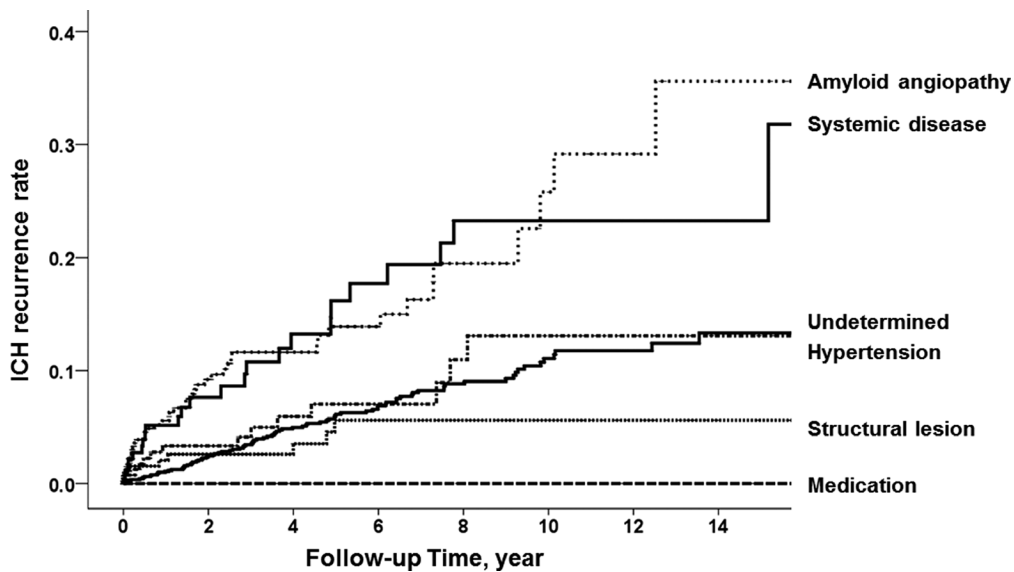
hémorragique : les patients noirs (HR à 1,22 ; IC 95%, 1,01-1,48 ; p = 0,04) et asiatiques ((HR à 1,29 ; IC 95%, 1,10-1,50 ; p = 0,001) présentent en effet un risque significativement plus important. Les auteurs suggèrent que ces populations présentent un moins bon contrôle de leur pression artérielle, probablement en raison d'un moins bon accès au système de soins. A l'inverse, les patients ayant souscrits une assurance privée semblent moins à risque de récurrence hémorragique par rapports aux patients ne bénéficiant que du système d'assurance-santé publique Medicare (HR à 0,60 ; IC 95%, 0,50-0,73 ; p < 0,001).

**Weimar et Al. (2011)**<sup>45</sup> ont suivi prospectivement 496 patients allemands ayant présenté une hémorragie cérébrale spontanée (toute cause confondue) sur une période moyenne de 2 ans. Parmi les 271 patients (33,8%) ayant un hématome lobaire, 7,8% (IC 95% 3,1-12,5) ont présenté une récurrence d'AVC (hémorragique et ischémique confondus) dans la première année de suivi, pour un taux annuel de récurrence estimé à 7,2% (IC 95% 3,8-10,6). Ce taux est plus élevé que pour les hématomes profonds, pour lesquels le taux annuel de récurrence est estimé à 2,9% (IC 95% 1,6-4,1). Aucune différence significative n'a été mise en évidence sur le risque de récurrence hémorragique entre les patients sous antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant par rapport aux patients ne recevant pas de traitement antithrombotique dans le groupe des hématomes lobaires, alors que l'utilisation d'antithrombotiques (non détaillée) est associée à la récurrence hémorragique pour les hématomes profonds (p = 0,001).

**Poon et Al. (2014)**<sup>46</sup> ont recensé 21 études portant sur la récurrence hémorragique cérébrale, mais ne se sont intéressés qu'à celles rapportant le risque de récurrence à un an. La méta-analyse a donc été faite sur 13 études, pour un total de 3784 patients ayant présenté une hémorragie cérébrale spontanée (toute cause confondue). 7,2-7,4% des patients avaient présenté une récurrence hémorragique à 1 an, pour un taux annualisé de récurrence estimé à 2,0-2,4% (sur 5 études, après exclusion de celles ne rapportant que le taux de récurrence avec décès précoce). La localisation lobaire était significativement associée à la récurrence hémorragique dans 2 études avec groupe contrôle d'hématomes non lobaires.

**Charidimou et Al. (2017)**<sup>3</sup> ont publié une méta-analyse de 10 études incluant un total de 1306 patients ayant présenté un hématome cérébral spontané (toute cause confondue), dont 325 attribués à l'AAC sans distinction entre les formes possibles et probables. Le risque annuel de récurrence hémorragique dans l'AAC est estimé à 7,39% par an (IC 95% 3,2-12,6) et il est statistiquement plus élevé que chez les patients non AAC (de 1,1%, IC 95% 0,5-1,7, p = 0,01). Cependant, il existe une hétérogénéité statistique considérable entre les différentes cohortes ; le risque annuel de récurrence varie en effet de 0,32% à 23,39% par an.

**Yeh et Al. (2014)**<sup>20</sup> ont étudié l'évolution des hémorragies cérébrales spontanées - et par conséquent la récurrence hémorragique - selon l'étiologie sous-jacente en les classant selon le système dit SMASH-U. Sur 3785 patients suivis de manière prospective (dont 463 répondants aux critères diagnostiques d'AAC), 185 ont présenté une récurrence hémorragique. Parmi ces derniers, 44 patients étaient identifiés AAC sans distinction entre les formes possibles et probables. L'AAC représente le plus grand nombre d'hématome récidivant, avec un taux de récurrence de 5,6% à 1 an, de 13,9% à 5 ans, de 25,8% à 10 ans et de 35,6% à 15 ans (Figure 5).



**Figure 5** – Récurrence hémorragique en fonction de l'étiologie sous-jacente ( $P < 0,001$ ), d'après Yeh et Al.<sup>20</sup>

**Xu et Al. (2019)**<sup>47</sup> ont mené une étude chez 184 patients ayant présenté un premier hématome cérébral, dont 26 liés à l'AAC sans distinction entre les formes possibles et probable. Les patients AAC avaient un taux de récurrence hémorragique discrètement supérieur aux patients HTA, mais sans différence significative (19,2% contre 17,3% respectivement). Les patients ayant une étiologie mixte (CAA et HTA) ont un taux de récurrence significativement plus élevé, de 36,8% ( $p = 0,008$ ). La présence d'hypersignaux de la substance blanche est significativement plus importante chez les patients ayant une étiologie mixte ( $p < 0,001$ ), et plus particulièrement en cas de leucopathie périventriculaire modérée à sévère, cotée Fazekas 2 ou 3 ( $p < 0,001$ ). L'importance de la microangiopathie, évaluée par le score SVD, est plus élevée en cas de récurrence hémorragique après ajustement sur les facteurs de risque cardiovasculaire ( $p = 0,002$ ). Parmi les marqueurs du score SVD, la présence de lacunes ( $p = 0,049$ ), d'une

leucopathie ( $p < 0,001$ ) et de microbleeds ( $p = 0,007$ ) est plus fréquente chez les patients présentant une récurrence hémorragique.

Une différence de diagnostic a néanmoins été observée chez 185 patients (soit 18,4%) entre le premier et le second événement hémorragique :

- 7 patients, soit 8% des patients identifiés microangiopathie hypertensive au premier événement ont été classés comme AAC lors du second (les hématomes étaient tous lobaires lors du second événement, bien qu'une HTA soit présente) ;
- 31 patients ont été identifiés AAC lors du premier événement et à la récurrence ;
- 10 patients, soit 23% des patients identifiés AAC au premier événement ont été imputés à l'HTA lors du second (l'hématome était toujours lobaire au premier événement, et de localisation profonde, pontique ou cérébelleuse au second avec une HTA concomitante).

Cependant cette étude présente des limites, sa méthodologie sous-estime probablement le nombre de récurrence en raison de son caractère monocentrique (car le patient a pu être adressé dans un autre centre lors de la récurrence). Elle intéresse une population chinoise qui, selon les auteurs, aurait un plus fort taux d'hémorragie cérébrale<sup>20</sup>.

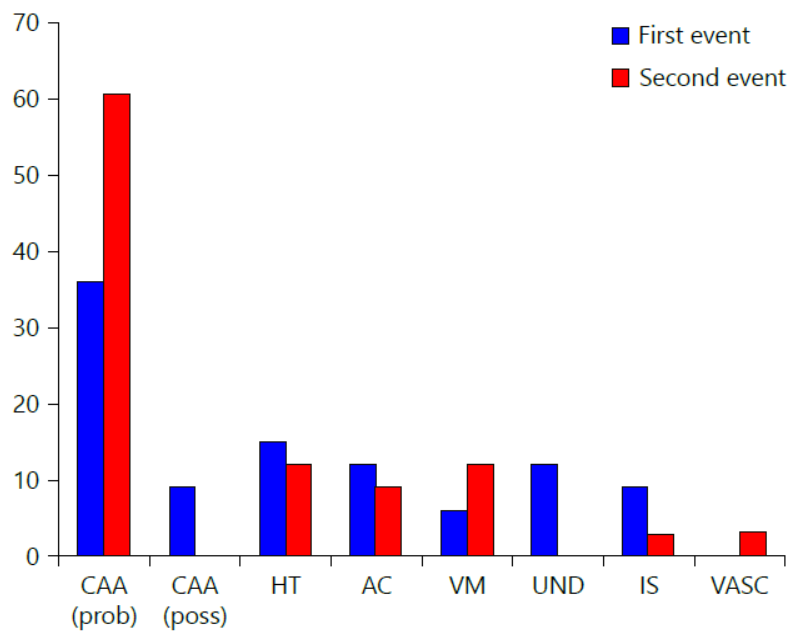
**Wolf et Al. (2016)**<sup>42</sup> ont cherché à caractériser les hémorragies spontanées récurrentes, mais également à mettre en avant les étiologies sous-jacentes. Sur 1273 patients, 33 patients soit 2,6 % ont présenté une récurrence hémorragique sur une période de suivi rétrospectif de 15 ans. Le délai médian avant récurrence est de 18 mois (de 1 à 144 mois), et 4 patients ont présenté plusieurs récurrences. Il y avait 22 hématomes lobaires au premier événement (soit 66,7%) et 27 au second événement (soit 81,8%).

L'étiologie la plus fréquente est l'AAC qui représente 60% des hématomes récurrents (sans distinction entre lobaire et profond) (Figure 6). Il s'agit d'une AAC :

- Probable chez 12 patients (soit 36%) au premier événement et 20 patients (soit 61%) au second ;
- Possible chez 3 patients (soit 9%) au premier événement.

A noter que la même étiologie a été retenue au premier et au second événement chez 25 patients (75,8%). L'imagerie par IRM s'est révélée nécessaire pour rectifier le diagnostic (les données d'IRM étant plus rares en début de recrutement en raison de l'évolution des techniques d'imagerie et de leur disponibilité). Il faut souligner que lors de la récurrence hémorragique, 12 patients étaient sous traitement antithrombotique. 23 patients étaient sous traitement antihypertenseur et 11 sous statines.

Il n'a pas été observé de différence significative entre l'AAC et les autres étiologies concernant l'âge et le sexe, les score NIHSS et de Rankin modifié d'entrée et de sortie d'hospitalisation, le volume hémorragique et le délai avant récurrence. Mais il existe une différence significative concernant l'importance de la leucopathie à l'IRM, plus élevée dans les cas d'AAC lors de la récurrence<sup>42</sup>. Cette analyse se limite par son caractère rétrospectif et monocentrique.



**Figure 6** – Distribution des étiologies (en pourcentage) au premier et au second événement chez 33 patients avec des hématomes cérébraux récurrents selon Wolf et Al.<sup>42</sup> ; prob = probable ; poss = possible ; AC = anticoagulant ; VM = malformation vasculaire ; UND = indéterminé ; IS = ischémie avec transformation hémorragique ; VASC = vascularite

**Raposo et Al. (2020)**<sup>48</sup> ont suivi 261 patients ayant présenté une hémorragie cérébrale spontanée liée à l'AAC sur une période moyenne de 28,3 mois. L'âge médian était de 76,2 ans, avec un sexe ratio proche de 1. 54 (20,7%) patients au total ont présenté une récurrence hémorragique, toutes de localisation lobaire, dont 50% dans l'hémisphère homolatéral au premier événement. 3 patients ont présenté plusieurs récurrences. Un antécédent d'hémorragie cérébrale antérieure ( $p = 0,008$ ) et la présence d'une HSA de la convexité ( $p < 0,001$ ) étaient plus fréquemment rapportés chez les patients ayant récidivé. A l'inverse, l'HTA était plus fréquente chez les patients n'ayant pas présenté de récurrence. Parmi les 153 patients classés

AAC probable (prouvée histologiquement ou non) 40 (soit 26,1%) ont présenté une récurrence hémorragique ; et parmi les 108 patients classés AAC possible, 14 (soit 12,9%) ont présenté une récurrence au cours du suivi. Bien que les AAC probables semblent avoir présenté plus de récurrences hémorragiques que les formes possibles, aucune confirmation statistique n'est rapportée par les auteurs ; cela n'était pas l'objectif principal de cette étude (portant sur le risque de récurrence en fonction de la présence ou non d'une HSA de la convexité).

### **Les biomarqueurs pronostiques de récurrence hémorragique :**

La sévérité globale de la microangiopathie liée à l'AAC peut s'estimer à partir du score CAA-SVD (*Cerebral Amyloid angiopathy – Small Vessels Disease*), allant de 0 à 6 en prenant compte : du nombre de microbleeds ; de la présence d'une hémorragie focale ou disséminée ; de la présence de dilatations des espaces de Virchow-Robin ; de l'importance de la leucopathie. L'augmentation de ce score est corrélée au risque de récurrence hémorragique avec un HR à 1,6 par point additionnel au score (IC 95%, 1,04-1,52), après ajustement sur l'HTA et le diabète selon Boulouis et Al.<sup>49</sup>

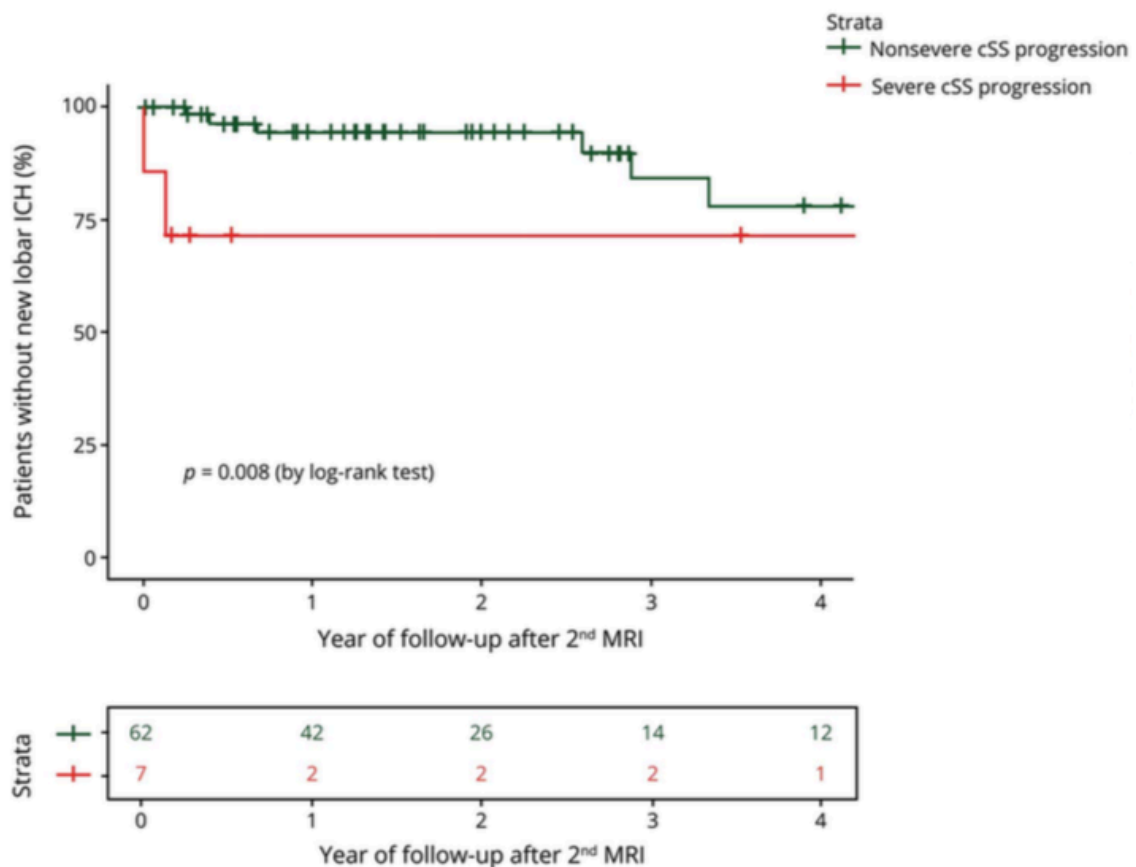
Cependant, certains biomarqueurs radiologiques ont tout particulièrement montré un intérêt pronostic quant à la récurrence hémorragique :

La présence d'une hémorragie corticale est la plus corrélée au risque de récurrence hémorragique :

- En effet, une série de 292 patients montre un sur-risque de récurrence précoce à 6 mois avec un OR à 9,92 (CI 95% 1,12-10,73, p=0,03)<sup>50</sup>.
- Une autre étude sur 258 patients confirme ce sur-risque hémorragique, mais uniquement pour les hémorragies corticales disséminées c'est-à-dire intéressant au moins quatre sillons. Certains facteurs cliniques étaient indépendamment corrélés à la présence d'une hémorragie corticale, tels que l'âge (OR à 1,03/an), des troubles cognitifs préexistants (OR à 2,63), et l'antécédent d'hémorragie cérébrale (OR à 4,02). D'autres biomarqueurs radiologiques étaient également corrélés à la présence d'une hémorragie corticale, à savoir la présence d'un hématome lobaire (OR à 24,8), une leucopathie vasculaire (OR à 5,51) et l'absence de lacune (OR à 4,48)<sup>51</sup>.
- Une étude de Pongpitakmetha et Al.<sup>52</sup> avec un suivi prospectif de 79 patients AAC (dont 76 définies/probables et 3 possibles) montre que 23 patients (soit 29,1%) présentent une progression de l'hémorragie corticale entre l'IRM initiale et celle de suivi à 1 an. Les facteurs prédictifs d'une telle progression mis en avant sont la présence d'un hématome cérébral (OR 7,54 ; IC 95%, 1,75-53,52, p = 0,016) et la

présence d'une hémosidérose disséminée (OR 5,58 ; IC 95%, 1,81-19,41 ; p = 0,004) sur l'IRM initiale. Ces deux marqueurs semblent également être prédictifs de la sévérité de la progression de l'hémosidérose.

- Par ailleurs, une progression sévère de l'hémosidérose, définie par l'apparition d'au moins 2 nouvelles lésions d'hémosidérose focale à l'IRM de contrôle à 1 an, semble être prédictive de la récurrence hémorragique (Figure 7).



**Figure 7** – Courbe de Kaplan-Meier montrant le temps avant récurrence d'une hémorragie lobaire symptomatique en fonction de la sévérité de la progression de l'hémosidérose (non sévère ou sévère), selon Pongpitakmetha et Al.<sup>52</sup>

La présence d'une hémorragie sous-arachnoïdienne de la convexité semble associée au risque de récurrence hémorragique dans l'AAC, et ce indépendamment de la présence d'une hémosidérose corticale selon Raposo et Al.<sup>48</sup> : le risque annuel de récurrence estimé à 9,9% (IC 95% 7,3-13) en présence d'une HSA de la convexité. Lorsqu'elle est associée à un hématome lobaire en phase aiguë, elle traduit l'extension du saignement parenchymateux dans les espaces sous-arachnoïdiens, par rupture des vaisseaux leptoméniges fragilisés par les

dépôts amyloïdes. Dans la cohorte de Raposo et Al.<sup>48</sup>, une HSA de la convexité est retrouvée chez 64% des patients dans les 10 premiers jours après l'apparition des symptômes et semble volontiers associée à un volume hémorragique plus important, à un antécédent d'hématome cérébral (antérieur à l'événement index), à la présence de l'allèle ApoE ε2, à la présence d'une hémosidérose corticale ou d'un nombre plus élevé de microbleeds. Elle semble représenter un marqueur prédictif de récurrence hémorragique (HR à 7,5, IC 95% 2,6-21,1 ; p < 0,001), aussi bien lorsqu'elle est adjacente qu'à distance de cet l'hématome. Ce marqueur a pour avantage d'être visible aussi bien en IRM qu'en scanner, mais son implication en pratique clinique se doit d'être validée par des études complémentaires.

Le nombre total de microbleeds sur l'IRM initiale semble également prédictif du risque de récurrence hémorragique<sup>3</sup>, avec une relation nombre-dépendante :

- Avec un risque cumulé à 3 ans de 14% si 1 microbleed, 27% si 2, 38% si 3 à 5 et 51% si > 6 (p = 0,003)<sup>53</sup> ;
- Cela semble réellement significatif au-delà de 5 microbleeds (OR à 5,50, CI 95% 2,07-14,66, p = 0,001)<sup>54</sup>.
- Un nombre plus élevé de microbleeds est également associé au risque de déclin cognitif, de dépendance voire de décès, et représente donc un marqueur de sévérité de la maladie. Ils semblent plus associés aux génotypes ApoE ε4 et ε2<sup>53</sup>.
- Étonnamment, les observations faites en routine clinique semblent indiquer que les patients ayant un nombre important de microbleeds sont moins sujets à présenter des macro-saignements. Ce paradoxe observé est mis en avant par Greenberg<sup>55</sup> à travers son concept de « microbleeders » : les études neuropathologiques montrent que chez les patients ayant un nombre important de microbleeds (les « microbleeders »), la paroi vasculaire plus épaisse en raison des dépôts amyloïdes, ce qui les protège contre les déchirures de paroi. Ils font donc essentiellement des micro-saignements et peu d'hématomes lobaires, par opposition aux patients ayant peu de microbleeds mais qui font plus d'hématomes lobaires (les « macrobleeders »).

Enfin, la dilatation des espaces de Virchow-Robin semble également être un marqueur de risque de récurrence hémorragique, avec un risque relatif de 3,50 (95% CI 1.04-21)<sup>49</sup>.

## **Problématique de la gestion des antithrombotiques :**

L'AAC entraînant indépendamment un sur-risque hémorragique, le recours aux traitements antithrombotiques doit être prudent. Cependant, elle concerne une population âgée, dont les comorbidités cardiovasculaires nécessitent parfois leur recours.

Dans le cadre de la fibrillation atriale, certains signes doivent être particulièrement recherchés : la présence d'un déclin cognitif ou la survenue d'un épisode neurologique transitoire (qui, bien que plutôt évocateur d'un accident ischémique transitoire dans ce contexte, peut également témoigner d'une aura amyloïde) justifient la prescription d'une IRM cérébrale selon Cannistrano et Meschia.<sup>56</sup>

Concernant la reprise d'une antiagrégation plaquettaire après un hématome cérébral spontané :

- Dans la méta-analyse multicentrique menée par Murthy et Al.<sup>57</sup> sur 2081 patients présentant un hématome cérébral aigu, la reprise précoce d'une antiagrégation plaquettaire chez 288 patients (avec un délai médian de 7 à 39 jours après la survenue de l'hématome selon les séries étudiées) n'était pas associée à une plus grande mortalité (HR à 0,85, IC 95%, 0,66-1,09) ni à une aggravation du pronostic fonctionnel (c'est-à-dire à un score de Rankin modifié entre 4 et 6 ; HR à 0,83, IC 95%, 0,59-1,16), et ce quelle que soit la localisation de l'hématome (lobaire ou profonde). Cependant ces résultats, issus d'une analyse rétrospective et non randomisée, nécessitent une validation externe par des études complémentaires. La présence de microbleeds ou d'arguments pour une AAC n'étaient également pas précisés dans cette étude.
- L'étude ERICH menée par Chen et Al.<sup>58</sup> chez 859 patients ayant présenté un hématome cérébral spontané sous antiagrégant plaquettaire (après exclusion des patients aussi sous anticoagulants, présentant une thrombocytopénie ou relevant de soins palliatifs) a montré un moins bon pronostic fonctionnel à 90 jours pour les 127 patients ayant repris une antiagrégation plaquettaire. Cependant ces résultats ont été attribués à des différences dans les caractéristiques initiales des patients, et aucune différence significative n'a été retrouvée après appariement des groupes en 1:1 (p = 0,105) sur le score de Rankin modifié.
- A ce jour, les recommandations de l'*American Heart Association* et de l'*American Stroke Association* de 2015<sup>13</sup> autorisent la reprise de l'Acide acétylsalicylique en monothérapie lorsqu'elle est indiquée dans les jours suivant un hématome cérébral spontané (toute cause confondue), toutefois sans préciser de délai optimal (niveau de



preuve B de la NHMRC<sup>59</sup>). L'*European Stroke Organisation*<sup>60</sup> affirme quant à elle ne pas disposer de données suffisantes pour élaborer des recommandations.

- L'essai RESTART<sup>61</sup>, publié en 2019, a inclus 537 patients issus de 122 hôpitaux du Royaume-Uni dans deux bras parallèles randomisés afin d'évaluer le risque hémorragique lié à la reprise d'un traitement antiagrégant plaquettaire dans les suites d'une hémorragie cérébrale spontanée (sans préciser si lobaire ou non), sur une période de suivi de 5 ans. 12 patients (4%) des 268 participants alloués à un traitement antiagrégant plaquettaire ont présenté une récurrence hémorragique cérébrale au cours du suivi, contre 23 (9%) des 268 patients n'ayant pas reconduit ces traitements (pour un RR ajusté à 0,51, IC 95%, 0,25-1,03 ; p = 0,06). En analyse en sous-groupe, il n'y a pas de différence significative sur le risque de récurrence hémorragique en fonction la localisation du premier hématome (lobaire ou non ; p = 0,29), ni entre les patients répondants aux critères d'AAC possible ou probable (p = 0,97). Ni le nombre de microbleeds (p = 0,7()) ni leur localisation (p = 0,85) n'est corrélé à la récurrence hémorragique. Les résultats semblent rassurants, avec un faible sur-risque de récurrence hémorragique au regard du bénéfice attendu en termes de prévention secondaire (les deux groupes n'ayant pas montré de différence significative sur le nombre d'événement thromboemboliques artériels majeurs de type ischémie cérébrale, myocardique ou mésentérique notamment ; p = 0,92).

Concernant la reprise d'une anticoagulation curative, Cannistrano et Meshia<sup>56</sup> proposent une conduite à tenir en cas de fibrillation atriale chez les patients répondant aux critères diagnostiques d'AAC de Boston modifiés :

- En cas de forme probable, l'utilisation d'anticoagulants est formellement contre-indiquée ;
- En cas de forme possible, le recours aux anti-vitamine K reste déconseillé, d'autant plus en cas d'hémosidérose corticale ou de microbleeds, mais le recours aux anticoagulants oraux directs reste possible ;
- Enfin, la présence d'un seul microbleed lobaire ne contre-indique pas le recours aux anticoagulants.

Les auteurs distinguent ainsi les formes possibles et probables d'AAC, mais ne disposent pourtant pas de données robustes quant au sur-risque hémorragique dans cette population. En effet, il n'existe pas d'étude randomisée sur le sujet, seulement des études rétrospectives et observationnelles<sup>15</sup> à faible niveau de preuve scientifique (grade C de la HAS)<sup>59</sup>.

Par ailleurs, les recommandations de l'*American Heart Association* et de l'*American Stroke Association* de 2015<sup>13</sup> conseillent de ne pas reprendre une anticoagulation par AVK (Warfarine) après la survenue d'un hématome lobaire spontané, toute cause confondue (niveau de preuve B de la NHMRC<sup>59</sup>). Le moment optimal pour reprendre une anticoagulation curative en cas d'indication forte est incertain, avec un délai minimal conseillé de 4 semaines (à l'exception des patients présentant une valve cardiaque mécanique, niveau de preuve B). L'utilité des anticoagulants oraux directs (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) est incertaine chez les patients ayant fait une hémorragie cérébrale spontanée avec un antécédent de fibrillation atriale (niveau de preuve C). Ces recommandations ne spécifient cependant pas de conduite à tenir dans le cas précis de l'AAC.

A noter que les données sont rassurantes en cas de microbleeds de localisation profonde<sup>56</sup>, caractéristiques de la microangiopathie hypertensive, et ce bien que les microbleeds soient statistiquement plus fréquents chez les patients sous antiagrégant plaquettaire<sup>14</sup> ou sous anticoagulation curative<sup>62</sup>.

**En résumé**, la majorité des hématomes récidivants est liée à l'AAC, mais nous disposons de peu de données sur le taux de récurrence si l'on distingue plus précisément les formes possibles et probables. Cette distinction semble être présentée principalement par le prisme des essais soulevant la question de la reprise des traitements antithrombotiques après une hémorragie cérébrale spontanée. Certains marqueurs IRM sont associés au risque de récurrence hémorragique, comme la présence d'une hémorragie corticale, d'autant plus lorsqu'elle est disséminée, ainsi que la présence de nombreux microsaignements et la dilatation des espaces de Virchow-Robin. Ces éléments font le diagnostic d'AAC probable selon les critères de Boston modifiés, il semble donc intuitif que les formes probables soient plus à risque de récurrence hémorragique que les formes possibles. Il semblerait également qu'un bon contrôle de l'HTA associée diminuerait le risque de récurrence d'hémorragie cérébrale, mais il existe peu d'informations concernant les autres facteurs de risque hémorragique (comme la consommation éthylique chronique) ou plus généralement sur les facteurs de risque cardiovasculaire (tabagisme, diabète, dyslipidémie).

Or une meilleure connaissance du risque de récurrence hémorragique des différentes formes cliniques de l'AAC pourrait avoir un impact sur notre pratique clinique :

- En facilitant l'évaluation du risque hémorragique par le clinicien, et donc du rapport bénéfice/risque dans les situations où le recours aux antithrombotiques semble indiqué, d'autant que certaines recommandations d'experts (à faible niveau de preuve scientifique) proposent déjà des conduites à tenir différentes en fonction des formes possibles ou probables d'AAC sans pour autant reposer sur des données claires et consensuelles de la littérature ;
- En affinant le pronostic pour chacune de ces formes, au-delà de la gravité intrinsèque de l'hémorragie cérébrale, afin de mettre en place des stratégies de prévention secondaire et un suivi clinico-radiologique adaptés, mais aussi d'apporter des réponses quant aux interrogations du patient ou de son entourage sur l'évolution de sa maladie<sup>43</sup>.

**Le but de cette étude est d'évaluer le taux de récurrence hémorragique symptomatique après un hématome lobaire, en distinguant les AAC possibles et probables. Nous souhaitons aussi préciser si les marqueurs démographiques ou d'imagerie associés au risque de récurrence hémorragique dans la littérature sont retrouvés chez nos patients.**

# METHODE

**Critère de jugement principal** : nombre de récurrences hémorragiques après un hématome lobaire lié à l'AAC, en distinguant les formes possibles et probables.

Nous définissons **la récurrence hémorragique** dans cette étude par :

- **Tout nouvel hématome de plus de 10 mm de diamètre** (excluant donc les microsaignements) **ou hémorragie méningée** ;
- **De survenue spontanée**, c'est-à-dire sans lésion sous-jacente ni facteur traumatique identifié ;
- **Symptomatique**, ne prenant donc pas en compte les hématomes asymptomatiques mis en évidence aux imageries de suivi.

**Objectifs secondaires** :

- Évaluer la durée entre le premier événement hémorragique et la récurrence ;
- Ou évaluer la durée avant le décès s'il survient pendant la période de suivi ;
- Évaluer le nombre de récurrences par patient pendant la période de suivi ;
- Détailler l'utilisation des antithrombotiques dans les différents groupes.

**Design de l'étude** :

Nous avons réalisé une étude descriptive, avec un suivi rétrospectif, de patients hospitalisés au Centre Hospitalier Régional Universitaire de Tours (CHRU) et au Centre Hospitalier Régional d'Orléans (CHRO), représentant les deux principales Unités Neurovasculaires (UNV) de la région Centre Val-de-Loire.

**Critères d'inclusion** :

- Tout patient de plus de 55 ans (sans limite supérieure d'âge) ;
- Présentant une hémorragie lobaire, c'est-à-dire corticale ou cortico-sous-corticale, symptomatique.

Pour cela, nous avons collecté l'ensemble des dossiers correspondants aux codages CIM 10 de « l'angiopathie amyloïde cérébrale » (I.680) et de « l'hémorragie cérébrale hémisphérique corticale » (I.611) sur la période du 1er janvier 2015 au 1er juillet 2018. Nous avons arbitrairement fixé la date de fin du suivi au 1<sup>er</sup> avril 2020.

**Critères d'exclusion :**

- Cause spécifique retrouvée à l'hémorragie cérébrale : traumatisme crânien, malformation vasculaire cérébrale, tumeur cérébrale, AVC ischémique avec transformation hémorragique ;
- Décès précoce après un premier événement hémorragique (à moins de 30 jours) ;
- Absence d'IRM cérébrale réalisée au bilan étiologique initial (TDM cérébrale seule).

Nous avons inclus les patients dans 3 groupes, à savoir **AAC possible** et **AAC probable** selon les critères de Boston modifiés. Les patients présentant à la fois les critères d'AAC probable mais aussi une HTA avec des caractéristiques IRM de microangiopathie hypertensive ont été inclus dans le groupe **Micro-angiopathie mixte**.

**Les données cliniques initiales suivantes ont été recueillies :**

- Données cliniques et démographiques ;
- L'âge au premier événement hémorragique ;
- La présence de facteurs de risque cardiovasculaire définis par les recommandations HAS<sup>63</sup> : hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie, tabagisme actif ;
- La présence d'un éthyliste chronique ;
- L'usage d'antithrombotiques, en précisant s'il s'agissait d'antiagrégant plaquettaire ou d'anticoagulants.

**Les données d'imagerie suivantes ont été recueillies à l'IRM cérébrale :**

- L'hémosidérose corticale, distinguées en focale (étendue à maximum 3 sillons) ou disséminée (impliquant au moins 4 sillons) ;
- Les microsaignements (ou microbleeds), classés selon leur topographie lobaire, non lobaire ou mixte, et groupés selon leur nombre total (0-1, 2-10 et  $\geq 10$ ) ;
- La leucopathie vasculaire, classée de 0 à 3 selon l'échelle de Fazekas<sup>64</sup> (Annexe 5) ;
- La présence de lacunes ;
- La présence d'élargissement des espaces péri-vasculaires de Virchow-Robin.

Le protocole d'exploration des hématomes cérébraux à l'IRM cérébrale comporte les séquences suivantes : diffusion, T2 axiale FLAIR, susceptibilité magnétique (T2\* ou SWI), T1 3D SE, Angio-MR en temps de vol, T1 3D EG après injection d'un chélate de gadolinium.

L'unité de neuroradiologie du CHRU de Tours dispose des appareils suivants :

- 3T Prisma Siemens (depuis décembre 2018), 3T Verio Siemens (entre 2011 et 2018) ;
- 1,5 T Aera Siemens (depuis décembre 2017), 1.5 T Signa General Electric (entre 2010 et 2017).

L'unité de neuroradiologie du CHR d'Orléans dispose des appareils suivants :

- 3T Skyra Siemens ;
- 1,5 T MR450 General Electric et 1,5 T Aera Siemens.

Les imageries cérébrales ont été interprétées par des neuroradiologues ayant eu connaissance des données cliniques. Les données étaient recueillies sur les compte-rendu d'imagerie initiale. Cependant lorsque certaines données n'étaient pas précisées dans les compte-rendu, nous avons lu les imageries correspondantes afin de compléter notre base de données.

**Les données suivantes ont été recueillies lors du suivi :**

- La durée totale du suivi ;
- Le nombre de récives hémorragiques par patient ;
- La durée entre le premier et le second événement symptomatique ;
- La durée entre le premier événement et le décès (si survenue pendant la période de suivi) ;
- La localisation de l'hématome (lobaire, profonde ou autre) ;
- L'utilisation d'un traitement antithrombotique lors du second événement.

**Analyses statistiques :**

La base de données a été constituée sur le logiciel Microsoft Excel 2019. Les données ont ensuite été analysées sur le logiciel en ligne Pvalue.io<sup>65</sup>. Les analyses qualitatives univariées ont été réalisées au moyen du test exact de Fisher, les conditions d'application du test du Chi2 n'étant pas respectées (au moins une des cases du tableau de contingence a un effectif théorique trop faible).

# RESULTATS

Sur un total de 394 patients éligibles, dont 288 issus du CHRU de Tours et 106 du CHR d'Orléans, nous avons finalement retenu 197 hématomes lobaires.

Parmi eux, 114 patients répondaient aux critères diagnostiques d'AAC de Boston modifiés, à savoir 32 AAC possibles et 82 probables. Parmi les AAC probables, 14 présentaient également une HTA avec des signes radiologiques de micro-angiopathie hypertensive, et ont donc été placés dans le groupe des micro-angiopathies mixtes. Ces données sont résumées dans le *flow-chart* (Figure 8).

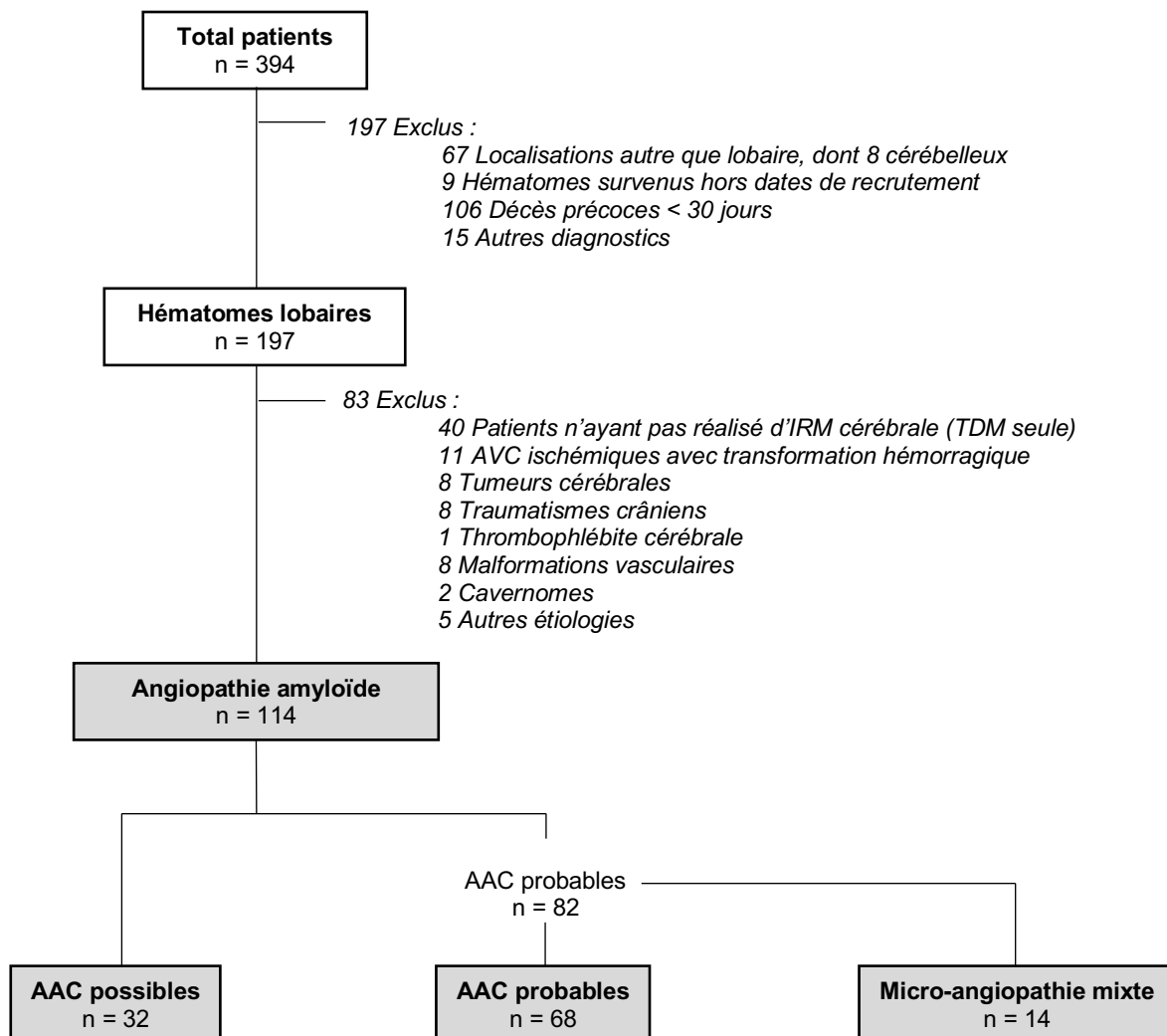


Figure 8 – Flow-chart

Sur les 114 patients inclus :

- 109 patients ont été pris en charge en UNV, 1 en neurochirurgie, 3 en réanimation et 1 seulement au service des urgences/HTCD.
- L'âge médian observé sur la totalité des patients inclus est de 75,5 ans, avec 69 hommes pour 45 femmes (sexe ratio de 1,5).

Les données démographiques et cliniques détaillées par groupe sont présentées ci-dessous (Tableau 2). Nous constatons que les groupes sont comparables sur l'âge et le sexe, avec une majorité d'hommes, ainsi que sur les facteurs de risque cardiovasculaire en dehors du tabac qui semble plus représenté parmi les AAC possibles.

	AAC possible	AAC probable	Micro-angiopathie mixte
<b>Nombre total <i>n</i></b>	32	68	14
<b>Age Médian <i>année</i></b>	71	77	79
<b>Sexe <i>n (%)</i></b>			
<i>Homme</i>	19 (59,4)	42 (61,8)	8 (57,1)
<i>Femme</i>	13 (40,6)	26 (38,2)	6 (42,9)
<b>HTA <i>n (%)</i></b>	23 (71,8)	45 (66,2)	14 (100)
<b>Diabète <i>n (%)</i></b>	5 (15,6)	7 (10,3)	2 (14,3)
<b>Dyslipidémie <i>n (%)</i></b>	14 (43,7)	29 (42,6)	7 (50,0)
<b>Éthylisme chronique <i>n (%)</i></b>	2 (6,2)	6 (8,8)	0 (0,0)
<b>Tabagisme actif <i>n (%)</i></b>	7 (21,9)	8 (11,8)	1 (7,1)
<b>Antiagrégant plaquettaire <i>n (%)</i></b>	12 (37,5)	25 (36,8)	5 (35,7)
<i>Aspirine</i>	11	21	5
<i>Clopidogrel</i>	0	2	0
<i>Ticagrelor</i>	0	1	0
<i>Double AAP</i>	1	1	0
<b>Anticoagulant <i>n (%)</i></b>	0 (0)	6 (8,8)	5 (35,7)
<i>AVK</i>	0	3	4
<i>AOD</i>	0	2	1
<i>Fondaparinux</i>	0	1	0

**Tableau 2 – Caractéristiques cliniques détaillées de la population étudiée**



Les données d'imagerie détaillées par groupe sont présentées ci-dessous (Tableau 3). Le nombre de patients présentant des lacunes ou une leucopathie sévère semble plus important parmi les micro-angiopathies mixtes.

	AAC possible	AAC probable	Micro-angiopathie mixte
<b>Nombre total n (%)</b>	32	68	14
<b>Leucopathie n (%)</b>			
<i>Aucune</i>	6 (18,8)	8 (11,8)	0 (0,0)
<i>Fazekas I</i>	15 (46,8)	23 (33,8)	3 (21,4)
<i>Fazekas II</i>	5 (15,6)	14 (20,6)	0 (0,0)
<i>Fazekas III</i>	6 (18,8)	23 (33,8)	11 (78,6)
<b>Hémosidérose corticale n (%)</b>			
<i>Aucune</i>	32 (100)	29 (42,65)	12 (85,7)
<i>Focale</i>	0 (0,0)	12 (17,65)	0 (0,0)
<i>Disséminée</i>	0 (0,0)	27 (39,7)	2 (14,3)
<b>Dilatation des EVR n (%)</b>	0 (0,0)	6 (8,8)	1 (7,1)
<b>Lacunes n (%)</b>	4 (12,5)	18 (26,4)	6 (42,8)
<b>Nombre de microbleeds n (%)</b>			
<i>0-1</i>	31 (96,9)	11 (16,2)	0 (0,0)
<i>1-10</i>	1 (3,1)	20 (29,4)	4 (28,6)
<i>&gt; 10</i>	0 (0,0)	37 (54,4)	10 (71,4)
<b>Localisation des microbleeds n (%)</b>			
<i>Lobaire</i>	0 (0,0)	60 (98,4)	0 (0,0)
<i>Profonde</i>	4 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Mixte</i>	0 (0,0)	1 (1,6)	14 (100)

**Tableau 3 – Caractéristiques radiologiques détaillées de la population étudiée**

Sur les 114 patients inclus ayant présenté un hématome lobaire spontané lié à l'AAC, nous avons observé un total de 11 récurrences hémorragiques, soit un taux de récurrence de 9,6% sur la période étudiée (Tableau 4).

	AAC possible	AAC probable	Micro-angiopathie mixte	
<b>Nombre total <i>n</i></b>	32	68	14	
<b>Récurrence hémorragique <i>n</i> (%)</b>	1 (9,1)	9 (81,8)	1 (9,1)	<i>p</i> = 0,67

**Tableau 4** – Récurrence hémorragique cérébrale dans la population étudiée

Le suivi par patient est au minimum de 1 an et 9 mois, et au maximum de 5 ans et 3 mois. La durée moyenne de suivi observée est de 38,7 mois. Le délai moyen entre le premier événement hémorragique et la récurrence est de 16,5 mois.

3 patients ont présenté plusieurs récurrences hémorragiques sur la période étudiée : 1 patient a présenté 2 récurrences et 2 patients ont présenté 5 récurrences hémorragiques. Les hématomes étaient tous de localisation lobaire lors de la récurrence.

A noter par ailleurs que 10 patients avaient présenté au moins un hématome lobaire symptomatique avant 2015. Pour ces patients, le délai moyen avant récurrence est de 17 mois pendant la période de suivi. Pour les hématomes survenus avant 2015, le délai moyen entre 2 hématomes lobaires symptomatiques est de 46,9 mois, avec une importante hétérogénéité (le délai minimal observé entre deux hématomes lobaires avant 2015 est de 12 mois, le délai maximal observé est de 7 ans).

Nous avons constaté un total de 21 décès pendant la période de suivi, soit un taux de mortalité de 18,8%, avec un délai moyen avant décès de 20,0 mois (Tableau 5).

	AAC possible	AAC probable	Micro-angiopathie mixte	
<b>Nombre total <i>n</i></b>	32	68	14	
<b>Décès <i>n</i> (%)</b>	3 (14,3%)	17 (80,9%)	1 (4,8%)	<i>p</i> = 0,24

**Tableau 5** – Décès survenus pendant la période de suivi

A noter que sur l'ensemble des patients éligibles, 106 ont été exclus de l'étude en raison de la survenue précoce du décès (dans les 30 premiers jours) après un premier événement hémorragique cérébral (et non après une récurrence hémorragique).

Dans notre population, la présence d'une hémorragie corticale et la présence de plus de 10 microbleeds à l'IRM initiale sont statistiquement associées à la récurrence hémorragique (Tableau 6). Nous n'avons pas mis en évidence de relation significative pour les autres marqueurs cliniques et d'imagerie.

	Odd ratio	Intervalle de confiance 95%
<b>Âge <math>\geq</math> 80 ans</b>	0,96	0,24-3,87
<b>HTA</b>	0,65	0,18-2,39
<b>Diabète</b>	0	-
<b>Dyslipidémie</b>	1,12	0,32-3,91
<b>Éthylisme chronique</b>	0	-
<b>Tabagisme actif</b>	0,59	0,07-4,95
<b>Leucopathie</b>		
<i>Fazekas I</i>	0,64	0,16-2,56
<i>Fazekas II</i>	2,04	0,49-8,52
<i>Fazekas III</i>	1,06	0,29-3,86
<b>Hémorragie corticale</b>	9,98	2,04-48,84
<i>Focale</i>	2,07	0,39-10,94
<i>Disséminée</i>	6,44	1,73-24,01
<b>Dilatation des EVR</b>	0	-
<b>Lacunes</b>	1,17	0,29-4,75
<b>Nombre de microbleeds</b>		
0-1	0,35	0,07-1,7
1-10	0	-
> 10	7,70	1,92-37,52

**Tableau 6 – Biomarqueurs cliniques et d'imagerie**

Dans notre population, l'utilisation des anticoagulants était plus fréquente dans le groupe des micro-angiopathies mixtes. Les groupes sont comparable sur l'utilisation des antiagrégants plaquettaires <sup>(Tableau 2)</sup>.

Parmi les patients ayant récidivé, 1 patient était sous Clopidogrel et 1 autre sous Aspirine au premier et au second événement hémorragique. 2 autres patients étaient sous Aspirine et 1 sous AOD uniquement au premier événement. Nous n'avons pas mis en évidence de relation significative entre l'usage d'antithrombotiques et la récurrence hémorragique <sup>(Tableau 7)</sup>.

---

	<b>Odd ratio</b>	<b>Intervalle de confiance 95%</b>	
<b>Antithrombotiques</b>	0,90	0,26-3,12	<i>p</i> = 1

---

**Tableau 7 – Traitements antithrombotiques**

---

Enfin, 8 patients avaient présenté un hématome cérébelleux spontané. Ils ont été exclus de l'étude. L'AAC étant une étiologie possible de ces hématomes, nous avons tout de même détaillé leurs caractéristiques en annexe <sup>(Annexe 6)</sup>.

## DISCUSSION

**Bien que la majorité des patients ayant présenté une récurrence hémorragique cérébrale répondaient aux critères de Boston modifiés d'AAC probable, nous n'avons pas observé un nombre significativement plus élevé de récurrences hémorragiques parmi les AAC probables (9/11) comparativement aux formes possibles (1/11) ou associées à une micro-angiopathie hypertensive (1/11) dans notre population.**

Nous avons mené cette étude multicentrique sur les deux plus importantes Unités Neurovasculaires de la région Centre Val-de-Loire, qui présentent chacune des lits de soins intensifs. Par ailleurs, le CHRU de Tours et le CHR d'Orléans disposent tous deux d'une expertise en neuroradiologie, d'un service de neurochirurgie et d'une unité de soins intensifs-réanimation. Ces deux centres recouvrent une population de 618820 habitants<sup>66</sup> pour le département de l'Indre-et-Loire (37) et de 692540 habitants<sup>67</sup> pour le département du Loiret (45), selon le dernier recensement de l'INSEE datant du premier janvier 2020.

Il semble pourtant que nos résultats concordent avec ceux observés par Wolf et Al.<sup>42</sup>, où les formes probables d'AAC sont plus représentées que les formes possibles (23% contre 9%) parmi les hémorragies cérébrales spontanées récidivantes. Ils semblent également comparables à la cohorte de Raposo et Al.<sup>48</sup> pour laquelle 74% des récurrences hémorragiques liées à l'AAC répondent aux critères d'AAC probable (contre 81,8% dans notre étude).

Le taux de récurrence tous patients confondus est de 9,6% sur une période de suivi moyenne de 38,7 mois. Bien qu'il ne soit pas fiable d'extrapoler nos données sur un taux annualisé, il semblerait légèrement supérieur dans notre étude comparativement aux données présentées dans d'autres études pour lesquelles le taux annuel de récurrence varie entre 1,2 et 7,2% par an pour l'ensemble des hémorragies cérébrales spontanées (toutes causes confondues)<sup>43-46</sup> et de 5,6 à 7,39% par an pour celles spécifiquement liées à l'AAC<sup>3,20</sup>.

Nous avons observé un délai moyen avant la récurrence de 16,5 mois, ce qui est comparable à celui rapporté dans la cohorte de Wolf et Al.<sup>42</sup> Parmi les patients ayant récidivé, seulement 3 (27,3%) ont présenté plusieurs récurrences hémorragiques. Cette donnée semble cependant plus élevée par rapport à ce qui avait été observé par Wolf et Al.<sup>42</sup> (12,1% de récurrence multiples sur une période de suivi rétrospectif de 15 ans) et par Raposo et Al.<sup>48</sup> (5,6% sur un période de suivi moyenne de 28,3 mois).

Concernant les formes associées à une micro-angiopathie hypertensive, nous n'avons observé qu'un seul cas de récurrence hémorragique (de localisation lobaire). Cela semble contradictoire avec les résultats de Xu et Al.<sup>47</sup>, qui montrent au contraire une augmentation significative du risque de récurrence dans cette population. Cela peut tout d'abord s'expliquer par un manque de puissance statistique, étant donné le faible effectif observé (seulement 14 patients inclus dans ce groupe). Mais au-delà de l'existence d'une HTA primitive ou non, il semble bien que ce soit son mauvais contrôle qui soit associé au sur-risque de récurrence hémorragique, avec des valeurs élevées de pression artérielle systolique, comme suggéré par Biffi et Al.<sup>7</sup> Or, nous n'avons pas spécifié si l'HTA était contrôlée ou non chez nos patients. Par ailleurs, l'étude menée par Pasi et Al.<sup>8</sup> à propos des hématomes cérébraux mixtes (association d'hématomes et/ou de microbleeds lobaires et profonds) montre que cette population se distingue de la micro-angiopathie hypertensive seule : cliniquement par un âge plus élevé, un risque cardiovasculaire plus élevé (se traduisant plus volontiers par une hypertrophie ventriculaire gauche et des taux élevés de créatinine) ; une plus importante charge lésionnelle à l'IRM (lacunes, nombre de microbleeds plus élevé), ce qui est comparable aux résultats avancés par Xu et al.<sup>47</sup> ; et surtout un risque annuel de récurrence hémorragique plus élevé, de l'ordre de 5,1% (contre 1,6%).

Aucun des autres facteurs de risque cardiovasculaire étudiés pris séparément (diabète, dyslipidémie, tabagisme actif) n'est associé à la récurrence hémorragique dans notre cohorte. Mais notre étude manque probablement de puissance statistique étant donné que les facteurs de risque cardiovasculaire (excepté l'HTA) sont faiblement représentés dans notre population. De plus, l'importance de la leucopathie, ou encore la présence de dilatations des espaces de Virchow Robin, n'est pas associée à la récurrence hémorragique dans notre étude, contrairement à ce qui est suggéré par Wolf et al.<sup>42</sup> et Boulouis et Al.<sup>49</sup>. Ces marqueurs reflètent pourtant l'importance de la microangiopathie, sans pouvoir distinguer la part due aux lésions d'AAC et celle liée aux facteurs de risque cardiovasculaire. Nous observons d'ailleurs plus de patients présentant une leucopathie sévère dans le groupe des micro-angiopathies mixtes. Mais il aurait été intéressant d'ajuster nos analyses sur le niveau de risque cardiovasculaire global estimé pour chaque patient, d'autant qu'il existe des échelles validées et utilisées en pratique courante<sup>63</sup>. Il semble donc délicat, à la vue de nos résultats, de suggérer que la récurrence hémorragique dans l'AAC est indépendante du risque cardiovasculaire ; cela nécessite une validation externe par des études à plus grande échelle.

Concernant les facteurs de risque hémorragique modifiables, nous n'avons pas montré de relation significative entre une consommation éthylique chronique et la récurrence hémorragique dans notre population. Cela concorde avec les résultats avancés par Costa et Al.<sup>17</sup>, selon lesquels l'éthylisme chronique confère un sur-risque hémorragique uniquement pour les hématomes cérébraux de localisation profonde.

Concernant l'utilisation des antithrombotiques, nous n'avons pas mis en évidence de lien entre l'utilisation d'antiagrégant plaquettaire ou d'anticoagulant oral et la survenue d'une récurrence hémorragique dans notre population. Ces observations rejoignent celles de Weimar et Al.<sup>45</sup> vis-à-vis des hématomes lobaires. Notons cependant que seulement 2 patients étaient sous antiagrégant plaquettaire lors de la récurrence hémorragique, et aucun sous anticoagulant oral ; les traitements antithrombotiques avaient été arrêtés chez 3 patients sur 5 (4 sous antiagrégant plaquettaire et 1 sous AOD) suite au premier événement hémorragique cérébral.

Le recours aux antiagrégants plaquettaires semble moins problématique en pratique courante, bien que les recommandations américaines et européennes ne soient pas consensuelles<sup>13,60</sup>. Au contraire, les anticoagulants oraux posent d'avantage la question de l'évaluation du risque hémorragique en fonction de la probabilité diagnostique d'AAC devant un hématome lobaire. Rappelons que dans le cas de la fibrillation atriale, les recommandations d'experts<sup>56</sup> font cette distinction entre AAC possible (où le recours aux AVK est déconseillé mais les AOD – moins à risque de saignement intracrânien – restent envisageables) et AAC probable (contre-indication formelle des anticoagulants), malgré le faible niveau de preuve évoqué en introduction.

Nos résultats ne permettent pas de conclure sur le fait que l'une des formes d'AAC est plus à risque de récurrence hémorragique que l'autre. Il est important à ce jour d'appliquer les mêmes principes de précaution devant tout hématome lobaire spontané (même non associé à d'autres stigmates hémorragiques) vis-à-vis de l'utilisation des traitements antithrombotiques. Les faibles effectifs de nos groupes étudiés affectent cependant la représentativité de nos résultats à l'ensemble des patients AAC, et justifient une validation externe par des études complémentaires.

Cette contre-indication à long terme des antithrombotiques soulève malgré-tout le problème des situations potentiellement graves nécessitant leur recours (fibrillation atriale avec antécédent d'ischémie cérébrale ou plus largement avec un score CHA2DS2-VASc élevé, maladie thromboembolique veineuse, ischémie myocardique...), où l'élaboration et la validation d'échelles estimant le rapport bénéfice/risque pour chaque situation serait une aide

plus objective à la décision du clinicien. Il semble aussi préférable de proposer des thérapeutiques alternatives telle que la fermeture percutanée de l'auricule, aussi bien pour les formes probables que possibles (en l'absence de sténose mitrale modérée à sévère ou de la préexistence d'une valve mécanique). Selon les nouvelles recommandations de l'*American College of Cardiology/American Heart Association* de 2019<sup>68</sup>, les patients sont éligibles à ce dispositif en cas de score CHADS2 > 2 ou CHA2DS2-VASc > 3. La méta-analyse de Holmes et Al.<sup>69</sup> montre une réduction significative du risque d'ischémie cérébrale (en ne prenant pas compte des événements survenu au cours de la procédure, HR à 0,22 ; p = 0,004) mais aussi du nombre d'hémorragies cérébrales (6,0% contre 11,0%, HR à 0,51 ; p = 0,006) par rapport à l'utilisation d'AVK sur un suivi moyen de 2,69 ans pour le dispositif *Watchman*.

Concernant les 8 hématomes cérébelleux, nous avons fait le choix de ne pas les inclure dans notre analyse principale en raison de leur potentiel biais de confusion : jusqu'à récemment, les hématomes cérébelleux spontanés étaient généralement attribués à la microangiopathie hypertensive. Il semble pourtant que 14% de ces hématomes soient liées à l'AAC<sup>70</sup>. Les critères de Boston modifiés (mais aussi les critères originaux) incluent les hématomes cérébelleux comme possible localisation de l'AAC ; à l'inverse, la survenue d'un hématome cérébelleux spontané ne doit pas remettre en doute le diagnostic d'AAC (d'autant plus s'il s'associe à des hématomes/microbleeds lobaires ou une hémosidérose corticale). Il est maintenant admis de distinguer des hémorragies cérébelleuses « lobaires » (c'est-à-dire au niveau du cortex cérébelleux ou de la substance blanche sous-jacente) et « profondes » (proche des noyaux gris cérébelleux), par analogie à la classification des hémorragies sus-tentorielles. Ce concept s'applique entre autres aux microbleeds, bien que cela nécessite des études complémentaires, notamment de confirmation sur le plan neuropathologique. Smith et Wollenweber<sup>70</sup> soulignent leur potentiel intérêt dans l'élaboration de nouveaux critères diagnostiques d'AAC.

Concernant la mortalité, nous avons constaté une létalité précoce importante (c'est-à-dire dans les 30 premiers jours) suivant un premier hématome cérébral, avec 106 patients exclus de l'étude. Nous n'avons cependant pas spécifié leurs caractéristiques cliniques (comme l'âge avancé ou l'utilisation d'anticoagulants, facteurs de mauvais pronostic mis en avant par Fakan et Al.<sup>6</sup>) ou d'imagerie (notamment la taille de l'hématome), ou encore la cause du décès car cela n'était pas l'objectif de notre travail. Cela semble néanmoins similaires à d'autres études où la létalité à un mois est importante, évaluée selon les études de 20 à plus de 50% toutes causes confondues<sup>6,20,43</sup>. A long terme, nous avons constaté un taux de mortalité tous patients confondus de 18,8% sur la période de suivi, avec un délai moyen avant décès de 20 mois. La majorité des patients décédés appartenaient au groupe des AAC probables. Nous n'avons



cependant pas montré de différence significative du nombre de décès entre les différents groupes étudiés. Enfin, la gravité que représentent ces taux de mortalité élevés – de même que le poids du handicap chez les patients ayant survécu – justifie la nécessité d'études pour mieux appréhender le risque de récurrence hémorragique et par conséquent de mettre en place des stratégies de prévention adaptées. Nous soulignons pourtant le peu de données avant 2020 relatives à l'évaluation du risque de récurrence hémorragique dans l'AAC spécifiquement (bien qu'il existe des données antérieures relatives aux hémorragies cérébrales toutes causes confondues).

La principale limite de notre étude résulte du recueil rétrospectif de nos données, à l'origine de plusieurs biais :

- Tout d'abord, l'utilisation de la cotation du PMSI (Programme de Médicalisation du Système d'Information des hôpitaux), base de données médico-administratives de l'Assurance Maladie à finalité budgétaire, peut être à l'origine de biais de sélection des patients. Elle dépend en effet de la qualité du codage en fonction de la CIM-10, avec une possible variabilité entre les praticiens (validité des diagnostics et des causes de décès).
- Nous ne disposons que des données cliniques renseignées dans dossiers médicaux. Mais il est possible que certains patients n'aient pas mentionné certains antécédents (une consommation excessive ou chronique d'alcool par exemple) ou encore une mauvaise observance du traitement de fond (antihypertenseurs, anti-thrombotiques).
- Toutes les imageries étaient disponibles et accompagnées d'un compte rendu rédigé par un neuroradiologue. Mais certaines données d'imagerie (fréquemment le nombre total de microbleeds sur chaque IRM et la présence de dilatation des espaces de Virchow-Robin) n'étaient pas systématiquement renseignées dans ces comptes rendus. Lorsque ces données étaient manquantes, nous avons accès aux imageries afin de compléter notre base de données, mais cela peut entraîner des erreurs de lecture et de cotation. Les patients n'ont également pas tous bénéficié des mêmes séquences d'IRM pour la mise en évidence des microbleeds (utilisation majoritairement de la SWI et dans une moindre mesure de la T2\*). A noter enfin que les imageries, réalisées en routine clinique et non dans un but expérimental, n'ont pas bénéficié d'une double relecture de la part des neuroradiologues. Il aurait été préférable d'avoir une relecture centralisée de nos imageries.
- Il se peut que nous n'ayons pas eu connaissance de certains cas de récurrence hémorragique, si l'on émet l'hypothèse que certains patients ont pu être pris en charge à domicile ou dans un autre centre que le CHRU de Tours et le CHR d'Orléans. De plus, nous n'avons pas toujours connaissance de la cause du décès s'il était survenu

pendant la période de suivi, mais il est possible que certains décès survenus en pré-hospitalier soient liés à une récurrence hémorragique cérébrale.

- L'AAC concerne une population gériatrique, avec des patients parfois altérés sur le plan de l'autonomie. Une prise en charge hospitalière en soins intensifs peut sembler déraisonnable pour ces patients. Au-delà, il est possible que le sous-dimensionnement de nos Unités Neuro-vasculaires (la capacité d'accueil des soins intensifs est de 8 lits au CHRU de Tours et de 5 lits au CHR d'Orléans) au regard de la taille de la population prise en charge favorise au contraire l'accès aux patients autonomes et sans antécédent d'hémorragie cérébrale (et donc initialement susceptibles d'être pris en charge pour une revascularisation cérébrale en urgence), et ce malgré le bénéfice connu d'une prise en charge spécialisée des hématomes cérébraux.
- Enfin, nous avons évalué le nombre absolu de récurrence hémorragique indépendamment de la durée écoulée depuis la survenue de l'hématome initial. Les 21 patients décédés pendant la période de suivi n'ont également pas été censurés lors de l'analyse. La réalisation d'une analyse de survie sans récurrence permettrait de s'affranchir de ce potentiel biais de confusion.

Tout cela conduit donc à une probable sous-estimation du nombre réel de récurrences hémorragiques dans notre population. Malgré le caractère multicentrique, il semble donc difficile d'extrapoler nos résultats à l'ensemble des patients atteints d'AAC. Il est admis que la réalisation d'un suivi prospectif apporterait un meilleur niveau de preuve. Bien que la majorité de nos patients inclus avaient été pris en charge en Unité Neuro-vasculaire, l'étude BOCAA<sup>71</sup> (*Biomarkers and outcomes in cerebral amyloid angiopathy*) nous montre qu'il est difficile d'inclure un patient AAC dès son hospitalisation en unité de soins intensifs, en raison du pronostic incertain (avec une létalité précoce importante), et du fait que les patients ne réalisent une IRM à visée étiologique qu'à distance de l'événement aigu (après résorption de l'hématome). Selon les auteurs, une grande partie des patients AAC sont exclus des études prospectives en raison de la coexistence de troubles cognitifs (difficultés pour obtenir un consentement éclairé, pour organiser un suivi), de la difficulté pour obtenir les critères d'imagerie (de Boston modifiés ; l'accès à l'IRM, a fortiori à l'expertise d'un neuroradiologue n'est pas égale dans tous les centres), et de l'utilisation conjointe d'un traitement antithrombotique. Il semble plus aisé de se référer à une cohorte déjà existante, au mieux d'une base de données multicentrique.

Par ailleurs, notre sujet portant sur l'aspect « vasculaire » de l'AAC, nous avons fait le choix de ne pas prendre en compte le handicap physique et/ou cognitif des patients, bien que la prise en compte de l'apparition ou de l'aggravation de déficiences physiques et/ou cognitives consécutives à la survenue d'un hématome cérébral soit fondamentale en pratique courante, en raison de leur retentissement sur l'autonomie et la qualité de vie des patients.

Nous avons rencontré des difficultés lors de l'utilisation des critères diagnostiques actuels de Boston modifiés, notamment quant à leur interprétation en présence de microbleeds lobaires.

En imagerie par IRM, il semble que la séquence SWI apporte une plus grande sensibilité dans la détection des microbleeds selon Shams et Al.<sup>72</sup> (si l'on se réfère au nombre total de microbleeds mis en évidence sur 246 patients présentant un trouble cognitif léger ou majeur issus d'un centre mémoire ; de l'ordre de 20 en 21% en SWI respectivement sur des coupes épaisses ou fines, comparativement à 17% en T2\*,  $p = 0,02$  ; à noter l'absence de différence significative entre la réalisation de coupes épaisses ou fines). Cheng et Al.<sup>73</sup> montrent des résultats similaires chez des patients atteints d'AAC (avec un total de 1146 microbleeds mis en évidence en T2\* et 1432 en SWI, chez 9 patients atteints d'AAC). Au-delà, il semble que la fiabilité d'analyse des images inter-observateurs soit meilleure avec la séquence SWI qu'avec la séquence T2\* (coefficient de corrélation intra-classe de 0,87 pour la SWI contre seulement 0,52 pour la T2\*). Les auteurs suggèrent que la meilleure sensibilité de la SWI dans la détection des microbleeds tient d'un meilleur contraste et une meilleure résolution de l'image, permettant de mieux distinguer les microbleeds du reste du parenchyme en arrière-plan et de mieux les différencier des vaisseaux en coupe.

Depuis la révision des critères diagnostiques de Boston en 2010, il semble intuitif que l'amélioration des techniques IRM, avec l'avènement de ces séquences dites de susceptibilité magnétique, augmente la sensibilité des critères d'AAC probable<sup>41</sup>. En effet, il suffit théoriquement de la présence de deux microbleeds lobaires ou d'un hématome lobaire associé à un microbleed lobaire pour retenir le diagnostic d'AAC probable.

Cependant en pratique courante, lors de la relecture des dossiers médicaux, nous avons remarqué que ces situations ne conduisent pas systématiquement les cliniciens au diagnostic d'AAC probable. Or nous avons utilisé les critères de Boston de 2010 de façon stricte dans notre étude et montré une association significative entre la présence de plus de 10 microbleeds et la récurrence hémorragique (tel que mis en avant dans d'autres études<sup>53,54</sup>).

Rappelons pourtant que la présence de microbleeds est statistiquement plus fréquente chez les patients sous antiagrégants plaquettaires<sup>14</sup> et sous anticoagulants<sup>62</sup>, ce qui n'est pas rare dans notre population (36,8% des patients sous antiagrégant plaquettaire et 8,8% sous anticoagulant dans le groupe des AAC probables) et peut donc constituer un facteur confondant. D'autant que plus de la moitié de nos patients classés AAC probable présentaient un faible nombre de microbleeds (moins de 10) sur leur IRM initiale. Cela soulève alors plusieurs interrogations : L'amélioration des techniques d'imagerie améliore-t-elle réellement la sensibilité diagnostique de l'AAC des critères de Boston modifiés, dans le cas où il est porté uniquement sur la présence de microbleeds lobaires ? Ou apporte-elle un risque de sur-diagnostic d'AAC, par diminution de sa spécificité, avec toutes les implications sous-tendues en terme thérapeutique et pronostique ?

*A contrario*, la présence d'une hémorragie corticale semble plus spécifique (en l'absence d'autre cause évidente d'hémorragie rapportée par le patient) pour porter le diagnostic d'AAC. Leur prise en compte par les critères de Boston modifiés par rapport aux critères originaux augmente la sensibilité diagnostique *in vivo* aussi bien pour les formes possibles que probables selon Caetano et Al<sup>74</sup>. Dans notre cohorte, la présence d'une hémorragie corticale, d'autant plus lorsqu'elle est disséminée, est associée à la récurrence hémorragique. Cela concorde avec les données de la littérature déjà abordés en introduction<sup>50,51</sup>. De ce fait, l'intérêt de distinguer des formes possibles et probables d'AAC, au-delà de la simple considération d'une probabilité diagnostique, révèle une dimension pronostique (sur le risque de récurrence hémorragique) dans le cas précis où le diagnostic d'AAC probable est porté sur la présence d'une hémorragie corticale. Il doit donc influencer sur la décision thérapeutique, notamment sur l'évaluation de la balance bénéfice/risque des traitements antithrombotiques.

D'autre part dans nos observations, nous avons remarqué que plupart des patients susceptibles d'être classés dans le groupe des AAC possibles n'étaient pas considérés comme tels dans les dossiers médicaux, plutôt considérés « sans diagnostic retrouvé ». Cela était constaté principalement pour les patients n'ayant pas réalisé d'IRM cérébrale, mais une TDM cérébrale seule (formes cliniquement sévères, contre-indication à l'IRM). Il existe cependant les critères scannographiques d'Edinburgh<sup>75</sup> pour évaluer la probabilité diagnostique de l'AAC. Ces critères reposent sur la présence d'une HSA de la convexité (associée à l'hématome), mais aussi sur le génotype de l'ApoE qui n'était déterminé pour aucun de nos patients. Nous n'avons donc pas pris en compte ces patients (40 au total) étant donné qu'ils représentent un biais de confusion non négligeable.

En somme, il semble qu'en pratique les critères de Boston modifiés posent des difficultés diagnostiques dans certaines situations. Mais ces critères sont amenés à évoluer : exposé pour la première fois lors de la 5<sup>ème</sup> Conférence internationale sur l'AAC de septembre 2016, un protocole ouvert proposé par Charidimou et Al. vise à développer de nouveaux critères diagnostiques dit « 2.0 »<sup>76</sup> (Annexe 7). Il serait intéressant à l'avenir de comparer les résultats de notre cohorte à la lumière de ces nouveaux critères. A noter enfin qu'aucun de nos patients inclus n'a bénéficié de confirmation diagnostique d'AAC par étude histo-pathologique, ce qui constitue pourtant le *gold standard* à ce jour.

## CONCLUSION

Bien que l'AAC représente la première cause de récurrence d'hémorragie cérébrale spontanée, la gestion au quotidien des antithrombotiques, différente en fonction de formes possibles ou probables d'AAC, repose à ce jour sur un faible niveau de preuve scientifique.

Au regard des critères de Boston actuels de 2010, nous n'avons pourtant pas observé un nombre significativement plus élevé de récurrences hémorragiques parmi les AAC probables comparativement aux formes possibles ou associées à une micro-angiopathie hypertensive dans notre population. Il serait néanmoins prudent de tester l'hétérogénéité de nos données avec celles déjà existantes, par méta-analyse.

Nous soulignons enfin que les critères diagnostiques actuels posent des difficultés en pratique clinique, notamment en raison des avancées dans le domaine de la neuroradiologie qui permettent de mieux détecter les microsaignements (par amélioration de leur sensibilité), avec un risque de sur-diagnostiquer des formes « probables » et de ne pas considérer certains hématomes/microsaignements lobaires isolés comme des « possibles » AAC (par altération conjointe de leur spécificité). L'élaboration actuelle de critères 2.0, devrait répondre à cette demande.

## ANNEXES

### ANNEXE 1 - Score CHADS2-VASc<sup>77</sup>

*Congestive Heart failure, Hypertension, Age  $\geq$  75 ans, Diabete, Stroke or transient ischemic attack, Vascular disease, Age 65-74, Sex (female)*

Évaluation du risque d'AVC ischémique par embolisation chez un malade ayant une fibrillation atriale.

<b>Éléments</b>	<b>Score</b>
Insuffisance cardiaque/dysfonction ventriculaire gauche	1
Hypertension artérielle	1
Âge > 75 ans	2
Diabète	1
AVC/ AIT ou embolie périphérique	2
Pathologie vasculaire (infarctus du myocarde, artériopathie oblitérante des membres inférieurs...)	1
Âge 65 – 74 ans	1
Sexe féminin	1
Score maximum	9

## ANNEXE 2 – Score HAS-BLED<sup>77</sup>

Évaluation du risque hémorragique sous anticoagulant : un score total supérieur à 3 témoigne d'un risque hémorragique augmenté.

<b>Éléments</b>	<b>Score</b>
Hypertension artérielle	1
Anomalie hépatique ou rénale (1 point chacun)	1 ou 2
Stroke (AVC)	1
Bleeding (saignement)	1
Labilité des INR	1
Eldery (âge > 65 ans)	1
Drogue ou alcool (1 point chacun)	1 ou 2
Score maximum	9



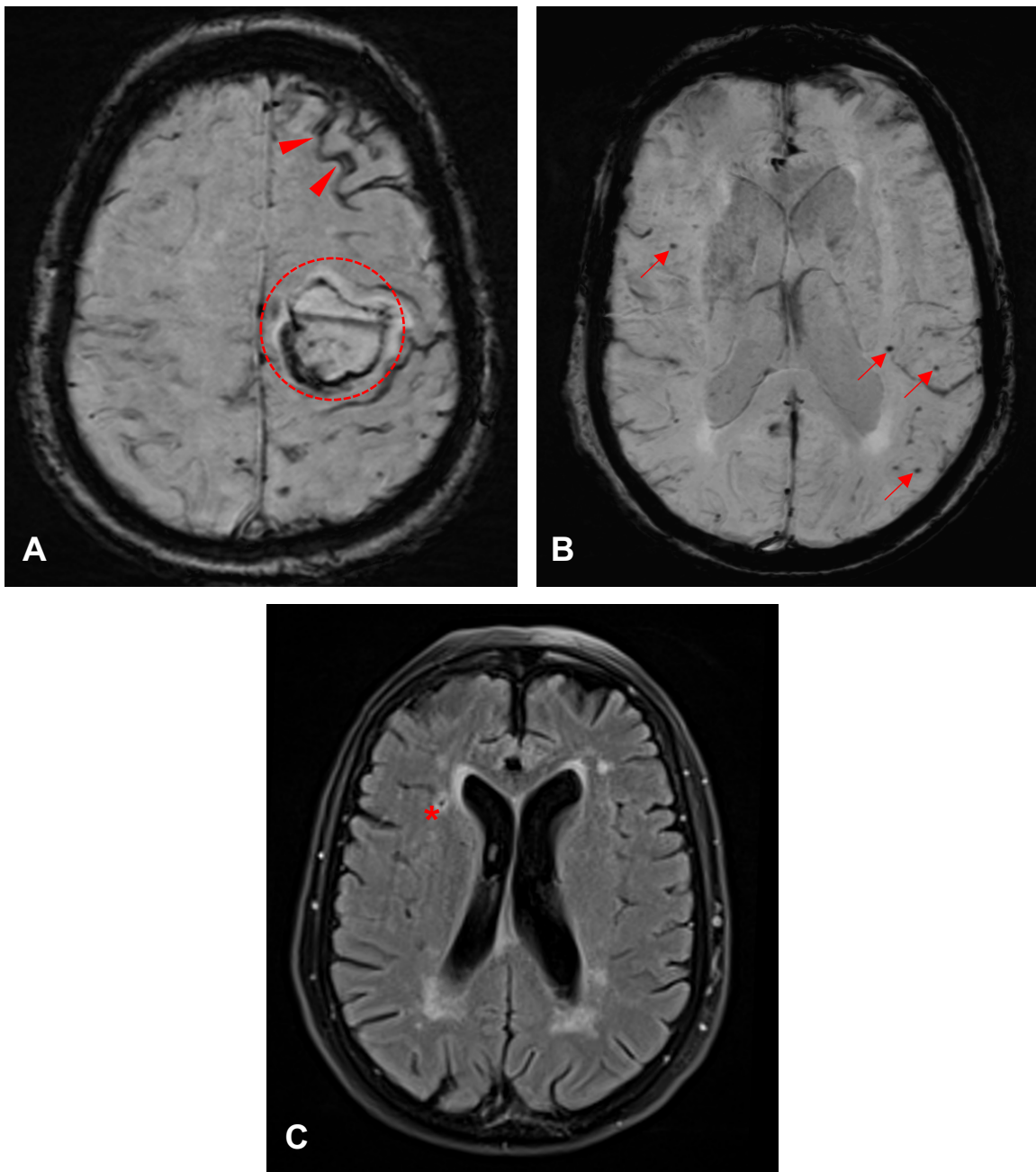
### ANNEXE 3 - Score SVD<sup>49</sup>

Évaluation globale de la sévérité de la micro-angiopathie.

Éléments	Score
Nombre de microbleeds	
De 2 à 4	1
$\geq 5$	2
Hémosidérose	
Focale	1
Disséminée	2
Dilatation des espaces de Virchow Robin	
$\geq 20$	1
Leucopathie	
Fazekas 3 en périventriculaire et/ou $\geq 2$ en substance blanche profonde	1
Score Maximum	6

#### ANNEXE 4 – Les marqueurs de neuro-imagerie évocateurs d'AAC

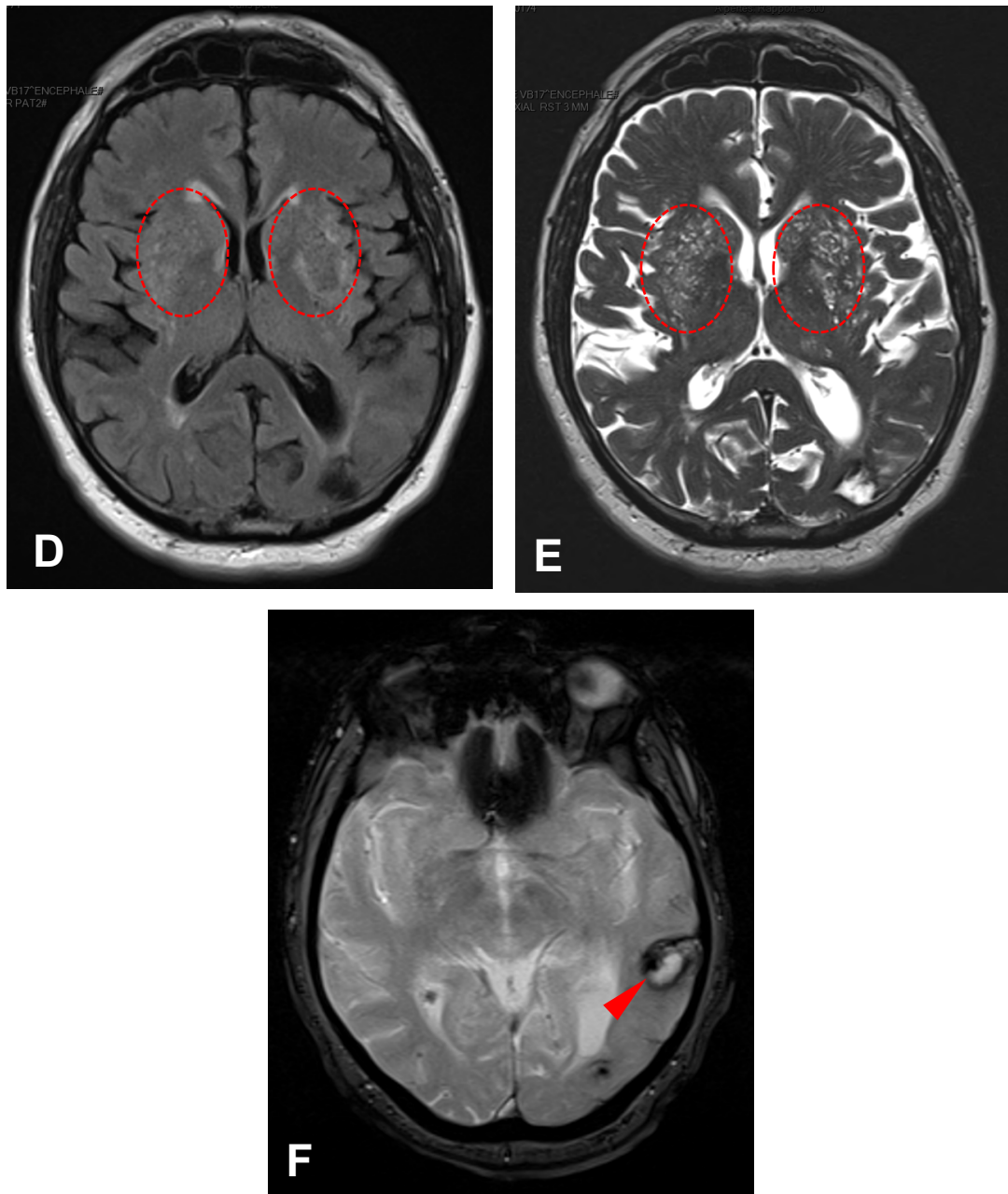
Iconographie issue de patients inclus pris en charge au CHR d'Orléans



IRM cérébrale réalisée chez une patiente de 83 ans présentant une hémiparésie droite brutale, avec séquences SWI (A et B) et T2 FLAIR axiale (C). Mise en évidence d'un **hématome récent lobaire frontal supérieur gauche** précentral de signal hétérogène (*entouré*) associée à une **hémorragie corticale diffuse** fronto-pariétale bilatérale prédominant à gauche (*têtes de flèches*) et quelques **microbleeds lobaires** (*flèches*). Présence d'hypersignaux FLAIR de la substance blanche péri-ventriculaire et sous-corticale supra-tentorielle compatible avec des lésions de **leucopathie vasculaire** Fazekas 2-3 et d'une **séquelle lacunaire** frontale droite (*étoile*). La patiente répond aux critères de Boston d'AAC probable.

#### **ANNEXE 4 – Les marqueurs de neuro-imagerie évocateurs d'AAC (suite)**

Iconographie issue de patients inclus pris en charge au CHR d'Orléans



IRM réalisée à 3 mois de l'apparition d'une aphasie d'expression chez un homme de 65 ans, avec séquences T2 FLAIR axiale (D), T2 TSE axiale (E) et T2\* (F). Présence d'un **hématome lobaire temporal postérieur gauche** (*tête de flèche*) associé à des hypersignaux FLAIR péri-ventriculaires nodulaires à tendance confluyente compatibles avec des lésions de **leucopathie vasculaire** Fazekas 2-3. Présence de **dilatations des espaces péri-vasculaires de Virchow-Robin** (*entourées*) dans la substance blanche supra-tentorielle et dans les noyaux gris centraux, sous la forme de signaux liquidiens punctiformes ou linéaires. Absence d'autre séquelle macro ou micro-hémorragique. Ce patient répond aux critères de Boston d'AAC possible.

## ANNEXE 5 - Échelle de Fazekas<sup>64</sup>

Évaluation de l'importance de la leucopathie.

<b>Hypersignaux péri-ventriculaires</b>	
Absence	0
Discret contour en « trait de crayon »	1
En « halo »	2
Irrégulier s'étendant dans la substance blanche profonde	3

<b>Hypersignaux de la substance blanche profonde</b>	
Absence	0
Foyers ponctiformes	1
Début de confluence des foyers	2
Larges plages confluentes	3

## ANNEXE 6 – Caractéristiques des hématomes cérébelleux dans notre population

	Étiologie	Age (année)	Sexe	HTA	Diabète	Dyslipidémie	Tabac	Éthylisme	Antiagrégant	Anticoagulant	Imagerie	Durée suivi (mois)	Décès	Récidive
1	AAC probable	73	Homme	Oui	Non	Non	Non	Non	Oui (Aspirine)	Non	IRM	40	Non	Non
2	Mixte	53	Homme	Oui	Non	Oui	Non	Non	Oui (Aspirine)	Non	IRM	39	Non	Non
3	HTA	56	Homme	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non	IRM	52	Non	Non
4	Mixte	56	Homme	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non	IRM	52	Non	Non
5	AAC possible	86	Femme	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Scanner	23	Non	Non
6	HTA	79	Homme	Oui	Non	Non	Non	Oui	Oui (Aspirine)	Oui (AOD)	Scanner	26	Non	Non
7	HTA	60	Femme	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Scanner	57	Non	Non
8	HTA	94	Femme	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Scanner	55	Non	Non

### *Caractéristiques cliniques et de suivi des hématomes cérébelleux spontanés*

	Leucopathie (Fazekas)	Hémorragie	Dilatation EVR	Lacunes	Nombre microbleeds	Localisation microbleeds
1	II	Disséminée	Oui	Oui	≥ 10	Mixte
2	I	Non	Non	Non	≥ 10	Mixte
3	I	Non	Non	Non	1	Profonde
4	I	Non	Non	Non	Entre 2 et 10	Mixte

### *Caractéristiques IRM des hématomes cérébelleux spontanés*

## **ANNEXE 7 – Élaboration de critères diagnostiques « 2.0 » selon Charidimou et Al.**<sup>76</sup>

Ce protocole vise une collaboration multicentrique à l'international. Le nombre de sujets nécessaires est évalué à 380. Comparativement aux critères actuels, il prend en compte des patients plus jeunes (les patients peuvent être inclus dès l'âge de 50 ans), et la diversité des présentations cliniques de l'AAC (hématomes cérébraux, auras amyloïdes et troubles cognitifs).

Il faut s'acquiescer d'une confirmation histopathologique (par biopsie cérébrale, sur échantillon après évacuation chirurgicale d'un hématome ou par autopsie) pour chaque patient inclus. Les patients présentant plusieurs pathologies neurologiques (tumeur cérébrale, maladie de Parkinson...) sont exclus de l'analyse.

Les biomarqueurs IRM d'intérêt dans ce protocole sont (*en souligné les marqueurs ne faisant pas partie des critères actuels*) :

- Les microbleeds (nombre total et localisation lobaire ou non) ;
- L'hémorragie corticale (avec la définition nouvelle de « uni-focale » ou « multifocale » selon que les sillons atteints soient adjacents ou non) ;
- L'élargissement des espaces périvasculaires des centre semi-ovales (nombre total) ;
- La sévérité globale de la leucopathie (selon l'échelle Fazekas) ;
- L'importance de distribution postérieure de la leucopathie (ratio de l'atteinte sous-corticale entre les lobes frontal et occipital) ;
- L'importance de la distribution péri-ventriculaire de la leucopathie ;
- La présence ou non d'une leucopathie en « multiples spots » (> 10) de la substance blanche sous-corticale.

Les auteurs suggèrent l'intérêt de définir des marqueurs IRM :

- Dits « cardinaux », les plus sensibles pour le diagnostic d'AAC, permettant de classer les patients en AAC probables ;
- Et complémentaires, pouvant augmenter la sensibilité diagnostique et donc définir avec une plus grande performance les AAC possibles.

## REFERENCES

1. Charidimou A, Gang Q, Werring DJ. Sporadic cerebral amyloid angiopathy revisited: recent insights into pathophysiology and clinical spectrum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(2):124-137. doi:10.1136/jnnp-2011-301308
2. Meretoja A, Strbian D, Putaala J, et al. SMASH-U: A Proposal for Etiologic Classification of Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2012;43(10):2592-2597. doi:10.1161/STROKEAHA.112.661603
3. Charidimou A, Imaizumi T, Moulin S, et al. Brain hemorrhage recurrence, small vessel disease type, and cerebral microbleeds: A meta-analysis. *Neurology*. 2017;89(8):820-829. doi:10.1212/WNL.0000000000004259
4. Alamowitch S, Capron J. Angiopathie amyloïde cérébrale sporadique. *Prat Neurol - FMC*. 2018;9(2):122-131. doi:10.1016/j.praneu.2018.02.001
5. Martinez-Ramirez S, Romero J-R, Shoamanesh A, et al. Diagnostic value of lobar microbleeds in individuals without intracerebral hemorrhage. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2015;11(12):1480-1488. doi:10.1016/j.jalz.2015.04.009
6. Fakan B, Reisz Z, Zadori D, Vecsei L, Klivenyi P, Szalardy L. Predictors of localization, outcome, and etiology of spontaneous intracerebral hemorrhages: focus on cerebral amyloid angiopathy. *J Neural Transm*. 2020;127(6):963-972. doi:10.1007/s00702-020-02174-2
7. Biffi A, Anderson CD, Battey TWK, et al. Association Between Blood Pressure Control and Risk of Recurrent Intracerebral Hemorrhage. *JAMA*. 2015;314(9):904. doi:10.1001/jama.2015.10082
8. Pasi M, Charidimou A, Boulouis G, et al. Mixed-location cerebral hemorrhage/microbleeds: Underlying microangiopathy and recurrence risk. *Neurology*. 2018;90(2):e119-e126. doi:10.1212/WNL.0000000000004797
9. Passos GF, Kilday K, Gillen DL, Cribbs DH, Vasilevko V. Experimental hypertension increases spontaneous intracerebral hemorrhages in a mouse model of cerebral amyloidosis. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36(2):399-404. doi:10.1177/0271678X15606720
10. Doherty JU, Gluckman TJ, Hucker WJ, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Periprocedural Management of Anticoagulation in Patients With Nonvalvular Atrial

Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(7):871-898. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.024

11. Kaiser J, Schebesch K-M, Brawanski A, Linker RA, Schlachetzki F, Wagner A. Long-Term Follow-Up of Cerebral Amyloid Angiopathy-Associated Intracranial Hemorrhage Reveals a High Prevalence of Atrial Fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(11):104342. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104342
12. Wilson D, Ambler G, Shakeshaft C, et al. Cerebral microbleeds and intracranial haemorrhage risk in patients anticoagulated for atrial fibrillation after acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack (CROMIS-2): a multicentre observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2018;17(6):539-547. doi:10.1016/S1474-4422(18)30145-5
13. Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2015;46(7):2032-2060. doi:10.1161/STR.0000000000000069
14. Qiu J, Ye H, Wang J, Yan J, Wang J, Wang Y. Antiplatelet Therapy, Cerebral Microbleeds, and Intracerebral Hemorrhage: A Meta-Analysis. *Stroke.* 2018;49(7):1751-1754. doi:10.1161/STROKEAHA.118.021789
15. Banerjee G, Carare R, Cordonnier C, et al. The increasing impact of cerebral amyloid angiopathy: essential new insights for clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(11):982-994. doi:10.1136/jnnp-2016-314697
16. Avellaneda-Gómez C, Serra Martínez M, Rodríguez-Campello A, et al. Alcohol overuse and intracerebral hemorrhage: characteristics and long-term outcome. *Eur J Neurol.* 2018;25(11):1358-1364. doi:10.1111/ene.13734
17. Costa P, Grassi M, Iacoviello L, et al. Alcohol intake and the risk of intracerebral hemorrhage in the elderly: The MUCH-Italy. *Neurology.* 2018;91(3):e227-e235. doi:10.1212/WNL.0000000000005814
18. Fryer JD. Human Apolipoprotein E4 Alters the Amyloid-40:42 Ratio and Promotes the Formation of Cerebral Amyloid Angiopathy in an Amyloid Precursor Protein Transgenic Model. *J Neurosci.* 2005;25(11):2803-2810. doi:10.1523/JNEUROSCI.5170-04.2005
19. Charidimou A, Peeters A, Fox Z, et al. Spectrum of Transient Focal Neurological Episodes in Cerebral Amyloid Angiopathy: Multicentre Magnetic Resonance Imaging Cohort Study and Meta-Analysis. *Stroke.* 2012;43(9):2324-2330.



doi:10.1161/STROKEAHA.112.657759

20. Yeh S-J, Tang S-C, Tsai L-K, Jeng J-S. Pathogenetical Subtypes of Recurrent Intracerebral Hemorrhage: Designations by SMASH-U Classification System. *Stroke*. 2014;45(9):2636-2642. doi:10.1161/STROKEAHA.114.005598
21. Boyle PA, Yu L, Nag S, et al. Cerebral amyloid angiopathy and cognitive outcomes in community-based older persons. *Neurology*. 2015;85(22):1930-1936. doi:10.1212/WNL.0000000000002175
22. Xiong L, Boulouis G, Charidimou A, et al. Dementia incidence and predictors in cerebral amyloid angiopathy patients without intracerebral hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018;38(2):241-249. doi:10.1177/0271678X17700435
23. Moulin S, Labreuche J, Bombois S, et al. Dementia risk after spontaneous intracerebral haemorrhage: a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2016;15(8):820-829. doi:10.1016/S1474-4422(16)00130-7
24. Xiong L, Davidsdottir S, Reijmer YD, et al. Cognitive Profile and its Association with Neuroimaging Markers of Non-Demented Cerebral Amyloid Angiopathy Patients in a Stroke Unit. *J Alzheimers Dis*. 2016;52(1):171-178. doi:10.3233/JAD-150890
25. Planton M, Saint-Aubert L, Raposo N, et al. High prevalence of cognitive impairment after intracerebral hemorrhage. Ginsberg SD, ed. *PLOS ONE*. 2017;12(6):e0178886. doi:10.1371/journal.pone.0178886
26. Fotiadis P, van Rooden S, van der Grond J, et al. Cortical atrophy in patients with cerebral amyloid angiopathy: a case-control study. *Lancet Neurol*. 2016;15(8):811-819. doi:10.1016/S1474-4422(16)30030-8
27. Reijmer YD, Fotiadis P, Martinez-Ramirez S, et al. Structural network alterations and neurological dysfunction in cerebral amyloid angiopathy. *Brain*. 2015;138(1):179-188. doi:10.1093/brain/awu316
28. Guix FX, Sartório CL, ILL-Raga G. BACE1 Translation: At the Crossroads Between Alzheimer's Disease Neurodegeneration and Memory Consolidation. *J Alzheimers Dis Rep*. 2019;3(1):113-148. doi:10.3233/ADR-180089
29. Hall CN, Reynell C, Gesslein B, et al. Capillary pericytes regulate cerebral blood flow in health and disease. *Nature*. 2014;508(7494):55-60. doi:10.1038/nature13165

30. Grinberg LT, Korczyn AD, Heinsen H. Cerebral amyloid angiopathy impact on endothelium. *Exp Gerontol*. 2012;47(11):838-842. doi:10.1016/j.exger.2012.08.005
31. Dumas A, Dierksen GA, Gurol ME, et al. Functional magnetic resonance imaging detection of vascular reactivity in cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol*. 2012;72(1):76-81. doi:10.1002/ana.23566
32. Charidimou A, Boulouis G, Gurol ME, et al. Emerging concepts in sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Brain*. 2017;140(7):1829-1850. doi:10.1093/brain/awx047
33. Pittella JEH, da Silva Gusmão SN. Intracerebral hemorrhage due to cerebral amyloid angiopathy after head injury: Report of a case and review of the literature: Intracerebral hemorrhage due to CAA. *Neuropathology*. 2016;36(6):566-572. doi:10.1111/neup.12308
34. van Etten ES, Gurol ME, van der Grond J, et al. Recurrent hemorrhage risk and mortality in hereditary and sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2016;87(14):1482-1487. doi:10.1212/WNL.0000000000003181
35. Leys, D., Masson, C., & Buée, L. Les angiopathies amyloïdes cérébrales. *Encycl Med Chir Neurol*. Published online 2001:17-046.
36. Corovic A, Kelly S, Markus HS. Cerebral amyloid angiopathy associated with inflammation: A systematic review of clinical and imaging features and outcome. *Int J Stroke*. 2018;13(3):257-267. doi:10.1177/1747493017741569
37. Auriel E, Charidimou A, Gurol ME, et al. Validation of Clinico-radiological Criteria for the Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy–Related Inflammation. *JAMA Neurol*. 2016;73(2):197. doi:10.1001/jamaneurol.2015.4078
38. Smith EE. Leukoaraiosis and stroke. *Stroke*. 2010;41(10 Suppl):S139-143. doi:10.1161/STROKEAHA.110.596056
39. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013;12(8):822-838. doi:10.1016/S1474-4422(13)70124-8
40. Hodel J, Rodallec M, Gerber S, et al. Séquences IRM « SWAN, SWI et VenobOLD » exploitant le phénomène de susceptibilité magnétique : principes techniques et applications cliniques. *J Neuroradiol*. 2012;39(2):71-86. doi:10.1016/j.neurad.2011.11.006
41. Greenberg SM, Charidimou A. Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy: Evolution of

the Boston Criteria. *Stroke*. 2018;49(2):491-497. doi:10.1161/STROKEAHA.117.016990

42. Wolf ME, Alonso A, Ebert AD, Szabo K, Chatzikonstantinou A. Etiologic and Clinical Characterization of Patients with Recurrent Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Eur Neurol*. 2016;76(5-6):295-301. doi:10.1159/000452659

43. Hanger HC, Wilkinson TJ, Fayez-Iskander N, Sainsbury R. The risk of recurrent stroke after intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Amp Psychiatry*. 2007;78(8):836-840. doi:10.1136/jnnp.2006.106500

44. Leasure AC, King ZA, Torres-Lopez V, et al. Racial/ethnic disparities in the risk of intracerebral hemorrhage recurrence. *Neurology*. 2020;94(3):e314-e322. doi:10.1212/WNL.0000000000008737

45. Weimar C, Benemann J, Terborg C, et al. Recurrent Stroke after Lobar and Deep Intracerebral Hemorrhage: A Hospital-Based Cohort Study. *Cerebrovasc Dis*. 2011;32(3):283-288. doi:10.1159/000330643

46. Poon MTC, Fonville AF, Al-Shahi Salman R. Long-term prognosis after intracerebral haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(6):660-667. doi:10.1136/jnnp-2013-306476

47. Xu M, Cheng Y, Song Q, et al. Total Burden of Cerebral Small Vessel Disease in Recurrent ICH versus First-ever ICH. *Aging Dis*. 2019;10(3):570. doi:10.14336/AD.2018.0804

48. Raposo N, Charidimou A, Roongpiboonsopit D, et al. Convexity subarachnoid hemorrhage in lobar intracerebral hemorrhage: A prognostic marker. *Neurology*. 2020;94(9):e968-e977. doi:10.1212/WNL.0000000000009036

49. Boulouis G, Charidimou A, Pasi M, et al. Hemorrhage Recurrence Risk Factors In Cerebral Amyloid Angiopathy: Comparative Analysis of the Overall Small Vessel Disease Severity score versus Individual Neuroimaging markers. *J Neurol Sci*. 2017;380:64-67. doi:10.1016/j.jns.2017.07.015

50. Roongpiboonsopit D, Charidimou A, William CM, et al. Cortical superficial siderosis predicts early recurrent lobar hemorrhage. *Neurology*. 2016;87(18):1863-1870. doi:10.1212/WNL.0000000000003281

51. Moulin S, Casolla B, Kuchcinski G, et al. Cortical superficial siderosis: A prospective observational cohort study. *Neurology*. 2018;91(2):e132-e138.

doi:10.1212/WNL.0000000000005778

52. Pongpitakmetha T, Fotiadis P, Pasi M, et al. Cortical superficial siderosis progression in cerebral amyloid angiopathy: Prospective MRI study. *Neurology*. 2020;94(17):e1853-e1865. doi:10.1212/WNL.0000000000009321

53. Greenberg SM, Eng JA, Ning M, Smith EE, Rosand J. Hemorrhage Burden Predicts Recurrent Intracerebral Hemorrhage After Lobar Hemorrhage. *Stroke*. 2004;35(6):1415-1420. doi:10.1161/01.STR.0000126807.69758.0e

54. Charidimou A, Karayiannis C, Song T-J, et al. Brain microbleeds, anticoagulation, and hemorrhage risk: Meta-analysis in stroke patients with AF. *Neurology*. 2017;89(23):2317-2326. doi:10.1212/WNL.0000000000004704

55. Greenberg SM, Nandigam RNK, Delgado P, et al. Microbleeds versus macrobleeds: evidence for distinct entities. *Stroke*. 2009;40(7):2382-2386. doi:10.1161/STROKEAHA.109.548974

56. Cannistraro RJ, Meschia JF. The Clinical Dilemma of Anticoagulation Use in Patients with Cerebral Amyloid Angiopathy and Atrial Fibrillation. *Curr Cardiol Rep*. 2018;20(11):106. doi:10.1007/s11886-018-1052-1

57. Murthy SB, Biffi A, Falcone GJ, et al. Antiplatelet Therapy After Spontaneous Intracerebral Hemorrhage and Functional Outcomes. *Stroke*. 2019;50(11):3057-3063. doi:10.1161/STROKEAHA.119.025972

58. Chen C-J, Ding D, Buell TJ, et al. Restarting antiplatelet therapy after spontaneous intracerebral hemorrhage: Functional outcomes. *Neurology*. 2018;91(1):e26-e36. doi:10.1212/WNL.0000000000005742

59. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat\\_des\\_lieux\\_niveau\\_preuve\\_gradation.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf) consulté le 6 juillet 2020.

60. Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc*. 2014;9(7):840-855. doi:10.1111/ijss.12309

61. Al-Shahi Salman R, Minks DP, Mitra D, et al. Effects of antiplatelet therapy on stroke risk by brain imaging features of intracerebral haemorrhage and cerebral small vessel diseases: subgroup analyses of the RESTART randomised, open-label trial. *Lancet Neurol*.

2019;18(7):643-652. doi:10.1016/S1474-4422(19)30184-X

62. Lovelock Caroline E., Cordonnier Charlotte, Naka Hiromitsu, et al. Antithrombotic Drug Use, Cerebral Microbleeds, and Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2010;41(6):1222-1228. doi:10.1161/STROKEAHA.109.572594

63. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-10/guide\\_aps\\_chapitre\\_2\\_evaluation\\_du\\_niveau\\_de\\_risque\\_cardiovasculaire.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-10/guide_aps_chapitre_2_evaluation_du_niveau_de_risque_cardiovasculaire.pdf) consulté le 20 juillet 2020.

64. Fazekas F, Chawluk J, Alavi A, Hurtig H, Zimmerman R. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *Am J Roentgenol*. 1987;149(2):351-356. doi:10.2214/ajr.149.2.351

65. Medistica. pvalue.io, a Graphic User Interface to the R statistical analysis software for scientific medical publications. 2019. Disponible sur : <https://www.pvalue.io/fr>.

66. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/fichier/4265439/dep37.pdf> consulté le 17 juin 2020.

67. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/fichier/4265439/dep45.pdf> consulté le 17 juin 2020.

68. Writing Group Members, January CT, Wann LS, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm*. 2019;16(8):e66-e93. doi:10.1016/j.hrthm.2019.01.024

69. Holmes DR, Doshi SK, Kar S, et al. Left Atrial Appendage Closure as an Alternative to Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Patient-Level Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(24):2614-2623. doi:10.1016/j.jacc.2015.04.025

70. Smith EE, Wollenweber FA. Cerebellar Microbleed Patterns: Potential Relevance for the Boston Criteria, Version 2.0. *Stroke*. 2020;51(1):4-5. doi:10.1161/STROKEAHA.119.027416

71. Banerjee G, Werring DJ. Feasibility of clinical trial recruitment for cerebral amyloid angiopathy: A specialist single centre experience. *J Neurol Sci*. 2020;409:116580. doi:10.1016/j.jns.2019.116580

72. Shams S, Martola J, Cavallin L, et al. SWI or T2\*: Which MRI Sequence to Use in the Detection of Cerebral Microbleeds? The Karolinska Imaging Dementia Study. *Am J*

*Neuroradiol.* 2015;36(6):1089-1095. doi:10.3174/ajnr.A4248

73. Cheng A-L, Batool S, McCreary CR, et al. Susceptibility-Weighted Imaging is More Reliable Than T2\*-Weighted Gradient-Recalled Echo MRI for Detecting Microbleeds. *Stroke*. 2013;44(10):2782-2786. doi:10.1161/STROKEAHA.113.002267

74. Caetano A, Ladeira F, Barbosa R, Calado S, Viana-Baptista M. Cerebral amyloid angiopathy – The modified Boston criteria in clinical practice. *J Neurol Sci*. 2018;384:55-57. doi:10.1016/j.jns.2017.11.021

75. Rodrigues MA, Samarasekera N, Lerpiniere C, et al. The Edinburgh CT and genetic diagnostic criteria for lobar intracerebral haemorrhage associated with cerebral amyloid angiopathy: model development and diagnostic test accuracy study. *Lancet Neurol*. 2018;17(3):232-240. doi:10.1016/S1474-4422(18)30006-1

76. Charidimou A, Frosch MP, Salman RA-S, 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*. 2019;14(9):956-971. doi:10.1177/1747493019855888

77. <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle/accidents-vasculaires-cerebraux> consulté le 10 juillet 2020.

Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in black ink, consisting of stylized, overlapping loops and lines, positioned below the text 'Vu, le Directeur de Thèse'.

Vu, le Doyen  
De la Faculté de Médecine de Tours  
Tours, le

## Legrand Rémi

81 pages – 7 tableaux – 8 figures – 7 annexes

### Résumé :

**Introduction :** L'angiopathie amyloïde cérébrale (AAC), fréquente dans la population âgée, est à haut risque de récurrence hémorragique cérébrale. Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments clinico-radiologiques résumés dans les critères de Boston modifiés en 2010, qui classent le diagnostic selon sa probabilité « possible » ou « probable », dont on ne connaît pas bien les taux de récurrence hémorragique respectifs. Nous voulions donc évaluer le taux de récurrence hémorragique symptomatique après un hématome lobaire en distinguant les AAC possibles et probables, mais aussi préciser si les marqueurs de risque de récurrence hémorragique identifiés dans la littérature sont retrouvés chez nos patients.

**Méthode :** Nous avons réalisé un suivi rétrospectif de patients ayant présenté un hématome lobaire et répondant aux critères diagnostiques de Boston pour l'AAC, sur les centres hospitaliers de Tours (CHRU) et d'Orléans (CHRO). Note cohorte était issue des dossiers médicaux correspondants aux codages CIM 10 de « l'angiopathie amyloïde cérébrale » et de « l'hémorragie cérébrale hémisphérique corticale » sur la période du 1er janvier 2015 au 1er juillet 2018. Les analyses qualitatives univariées ont été réalisées au moyen du test exact de Fisher. **Résultats :** Sur 394 patients éligibles, 114 répondaient au diagnostic d'AAC possible ou probable sur l'IRM cérébrale. Nous avons observé 11 cas (9,6%) de récurrence hémorragique, sans différence significative entre les AAC probables (9/11) comparativement aux formes possibles (1/11) ou associées à une micro-angiopathie hypertensive (1/11) sur une durée moyenne de suivi de 38,7 mois ( $p = 0,67$ ), pour un suivi par patient de 1 an et 9 mois à 5 ans et 3 mois. Les marqueurs significativement associés à la récurrence hémorragique sont la présence d'une hémorragie corticale disséminée (OR à 6,44, IC 95% 1,95-21,22) et la présence de > 10 microbleeds (OR à 7,7, IC 95% 1,92-37,52) à l'IRM initiale. **Conclusion :** Au regard des critères de Boston actuels de 2010, nous n'avons pas observé un nombre significativement plus élevé de récurrences hémorragiques parmi les AAC probables comparativement aux formes possibles dans notre population. L'hémorragie corticale et la présence de nombreux microbleeds à l'IRM cérébrale sont des facteurs de risque de récurrence également mis en évidence dans notre population, qui témoignent de la sévérité voire de la spécificité de la microangiopathie.

**Mots clés :** Angiopathie amyloïde cérébrale, récurrence hémorragique, hématome lobaire.

### Jury :

Président du Jury : Professeur Philippe CORCIA  
Directeur de thèse : Docteur Mariam ANNAN  
Membres du Jury : Professeur Jean-Philippe COTTIER  
Professeur Jean-Philippe NEAU  
Docteur Grégoire BOULOUIS  
Docteur Canan OZSANCAK

Date de soutenance : 1 décembre 2020