



Faculté de médecine

Année 2024/2025

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Aurélien DULAURENT

Né(e) le 25/02/1997 à Bordeaux (33)

Similitudes à l'imagerie entre les formes inflammatoires
d'angiopathie amyloïde et l'angéite cérébrale primitive : étude des
patterns de rehaussement parenchymateux

Présentée et soutenue publiquement le **02/05/2025** devant un jury composé de :

Président du Jury :

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

Membres du Jury :

Docteur Stanislas HETIER, Radiologie et imagerie médicale, CCA, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Valentin LEFEVRE, Radiologie et imagerie médicale, CCA, Faculté de Médecine – Tours

Directeur de thèse : Professeur Grégoire BOULOUIS, Radiologie et imagerie médicale, Faculté de Médecine – Tours

RESUME

OBJECTIF :

Étude des patterns de rehaussement parenchymateux non ischémique à l'IRM chez des patients avec diagnostic d'angiopathie amyloïde inflammatoire (CAA-RI) ou d'angéite cérébrale primitive (BP-PACNS), deux vascularites cérébrales présentant des caractéristiques proches en imagerie.

PATIENTS ET METHODES :

Sur une cohorte de 98 patients avec diagnostic de CAA-RI et 55 avec diagnostic histologique de BP-PACNS, 36 patients présentant un rehaussement parenchymateux non ischémique à l'IRM ont été inclus pour analyse. Les données cliniques étaient disponibles pour 35 patients.

Plusieurs patterns de rehaussement parenchymateux sur un trajet microvasculaire ont été définis : ponctué-curvilinéaire, nodulaire, tigré, en mottes-à centre non rehaussé.

Deux radiologues ont rapporté de manière indépendante la présence de ces rehaussements et leur nombre, leur distribution et leur colocalisation avec des microsaignements ou des hypersignaux de la substance blanche, le caractère pseudo-tumoral.

RESULTATS :

Sur les 36 patients inclus dans l'analyse, 24 (67%) présentaient un rehaussement en mottes-à centre non rehaussé, 21 (58%) un rehaussement ponctué-curvilinéaire, 20 (56%) un rehaussement nodulaire et 16 (44%) un rehaussement tigré. 29 (93%) présentaient une colocalisation avec des hypersignaux de la substance blanche.

Il existe une association statistique significative entre le rehaussement en mottes-à centre non rehaussé et le diagnostic de BP-PACNS, avec une corrélation inter-observateur parfaite. Les autres patterns de rehaussement ne présentent pas d'association statistiquement significative avec l'un ou l'autre des diagnostics.

CONCLUSION :

Le rehaussement parenchymateux en mottes-à centre non rehaussé est un biomarqueur associé à la BP-PACNS. Cette étude apporte des informations supplémentaires permettant le diagnostic différentiel entre CAA-RI et BP-PACNS, deux pathologies présentant des caractéristiques proches en imagerie, dans l'objectif d'améliorer la prise en charge et le pronostic de ces patients, tout en limitant la iatrogénie.

Mots clés : vascularite cérébrale – angéite cérébrale primitive – angiopathie amyloïde inflammatoire – rehaussement parenchymateux – IRM - microvasculaire

Improving the Distinction between CAA-RI and BP-PACNS :
Patterns of Parenchymal Enhancement

ABSTRACT

OBJECTIVE :

Study of non-ischemic parenchymal enhancement patterns on brain MRI in patients diagnosed with cerebral amyloid angiopathy-related inflammation (CAA-RI) or biopsy-proven primary angiitis of the central nervous system (BP-PACNS), two cerebral vasculitides with overlapping imaging features.

PATIENTS & METHODS :

Among a cohort of 98 patients with CAA-RI and 55 with histologically confirmed BP-PACNS, 36 patients with non-ischemic parenchymal enhancement on MRI were included for analysis. Clinical data were available for 35 of them. Several microvascular-based parenchymal enhancement patterns were defined : punctate-curvilinear, nodular, striped, and mottled - with a non-enhancing center. Two radiologists independently reported the presence of these enhancement patterns, their number, distribution, colocalization with microbleeds or white matter hyperintensities, and pseudo-tumoral features.

RESULTS :

Among the 36 included patients, 24 (67%) exhibited mottled enhancement - with a non-enhancing center, 21 (58%) showed punctate-curvilinear enhancement, 20 (56%) nodular enhancement, and 16 (44%) striped enhancement. Twenty-nine patients (93%) presented colocalization with white matter hyperintensities. There was a statistically significant association between the mottled enhancement - with non-enhancing center and a diagnosis of BP-PACNS, with perfect interobserver agreement. Other enhancement patterns did not show a statistically significant association with either diagnosis.

CONCLUSION :

Mottled parenchymal enhancement - with a non-enhancing center appears to be a biomarker associated with BP-PACNS. This study provides additional imaging criteria to help differentiate between CAA-RI and BP-PACNS, two conditions with similar imaging features, aiming to improve patient management and prognosis while minimizing iatrogenesis.

Keywords : cerebral vasculitis – primary angiitis of the central nervous system – primary central nervous system vasculitis - cerebral amyloid angiopathy-related inflammation – parenchymal enhancement – MRI – microvascular

ABBREVIATIONS

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

SNC : Système Nerveux Central

PACNS : Primary Angiitis of the Central Nervous System

PCNSV : Primary Central Nervous System Vasculitis

BP-PACNS : Biopsy-Proven Primary Angiitis of the Central Nervous System

AP-PACNS : Angiography-Proven Primary Angiitis of the Central Nervous System

LV-PACNS : Large Vessels Primary Angiitis of the Central Nervous System

SV-PACNS : Small Vessels Primary Angiitis of the Central Nervous System

t-PACNS : Tumefactive Primary Angiitis of the Central Nervous System

CAA : Cerebral Amyloid Angiopathy

CAA-RI : Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Inflammation

ABRA : Amyloid b-Related Angiitis

ARIA : Amyloid-Related Imaging Abnormalities

ARIA-E : Amyloid-Related Imaging Abnormalities-Edema

ARIA-H : Amyloid-Related Imaging Abnormalities-Haemorrhage

LEMP : Leuco-Encéphalopathie Multifocale Progressive

SVCR : Syndrome de Vasoconstriction Cérébrale Réversible

PRES : Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome

WMH : White Matter Hyperintensities

CMBs : Cerebral Micro Bleeds

FLAIR : FLuid-Attenuated Inversion Recovery

ADC : Apparent Diffusion Coefficient

SWI : Susceptibility-Weighted Imaging

TOF : Time Of Flight

SWAN : Susceptibility-Weighted ANgiography

GRE : GRadient Echo

AUC : Area Under the Curve

UNIVERSITE DE TOURS FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Denis ANGOULVANT

VICE-DOYEN

Pr David BAKHOS

ASSESSEURS

Pr Philippe GATAULT, Pédagogie

Pr Caroline DIGUISTO, Relations internationales

Pr Clarisse DIBAO-DINA, Médecine générale

Pr Pierre-Henri DUCLUZEAU, Formation Médicale Continue

Pr Hélène BLASCO, Recherche

Pr Pauline SAINT-MARTIN, Vie étudiante

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Carole ACCOLAS

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

Pr Patrice DIOT – 2014-2024

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Patrice DIOT

Pr Luc FAVARD

Pr Bernard FOUQUET

Pr Yves GRUEL

Pr Frédéric PATAT

Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – D. BABUTY – C. BARTHELEMY
– J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET –
P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B.

CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – 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 – G. LORETTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C.ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AMELOT Aymeric	Neurochirurgie
ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel	Immunologie
AUDEMARD-VERGER Alexandra	Médecine interne
AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BACLE Guillaume.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Theodora	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOULOUIS Grégoire	Radiologie et imagerie médicale
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNAULT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck	Urologie
BUCHLER Matthias	Néphrologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESMIDT Thomas	Psychiatrie
DESOUBEUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DI GUISTO Caroline	Gynécologie obstétrique
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation

EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure	Hépatologie – gastroentérologie
ESPITALIER Fabien	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIoux Christophe	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
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
LE NAIL Louis-Romée	Cancérologie, radiothérapie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LEFORT Bruno	Pédiatrie
LEGRAS Antoine	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique
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
PARE Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PASI Marco	Neurologie
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
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-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
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

LIMA MALDONADO Igor Anatomie
MALLET Donatien Soins palliatifs

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

CANCEL Mathilde Cancérologie, radiothérapie
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo Rhumatologie
CHESNAY Adélaïde Parasitologie et mycologie
CLEMENTY Nicolas Cardiologie
DE FREMINVILLE Jean-Baptiste Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie Bactériologie-virologie, hygiène
hospitalière
DUFOUR Diane Biophysique et médecine
nucléaire

FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas	Pédopsychiatrie
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
HOARAU Cyrille	Immunologie
KERVARREC Thibault	Anatomie et cytologie pathologiques
KHANNA Raoul Kanav	Ophtalmologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEDUCQ Sophie	Dermatologie
LEJEUNE Julien	Hématologie, transfusion
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOUMNEH Thomas	Médecine d'urgence
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire
RAVALET Noémie	Hématologie, transfusion
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl	Bactériologie
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
BLANC Romuald	Orthophonie
EL AKIKI Carole	Orthophonie
NICOGLOU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain	Médecine Générale
BARBEAU Ludivine	Médecine Générale
CHAMANT Christelle	Médecine Générale
ETTORI Isabelle	Médecine Générale
MOLINA Valérie	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime	Médecine Générale
PHILIPPE Laurence	Médecine Générale
RUIZ Christophe	Médecine Générale
SAMKO Boris	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme Chargé de Recherche Inserm –
UMR Inserm 1253

BOUAKAZ Ayache Directeur de Recherche Inserm –
UMR Inserm 1253

BOUTIN Hervé Directeur de Recherche Inserm –
UMR Inserm 1253

BRIARD Benoît Chargé de Recherche Inserm –
UMR Inserm 1100

CHALON Sylvie Directrice de Recherche Inserm –
UMR Inserm 1253

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 Inrae – UMR
Inrae 1282

GOMOT Marie Chargée de Recherche Inserm –
UMR Inserm 1253

GOUILLEUX Fabrice Directeur de Recherche CNRS –
UMR Inserm 1100

GUEGUINOU Maxime Chargé de Recherche Inserm –
UMR Inserm 1069

HAASE Georg Chargé de Recherche Inserm –
UMR Inserm 1253

HENRI Sandrine Directrice de Recherche Inserm –
UMR Inserm 1100

HEUZE-VOURCH Nathalie Directrice de Recherche Inserm –
UMR Inserm 1100

KORKMAZ Brice Chargé de Recherche Inserm –
UMR Inserm 1100

LABOUTE Thibaut Chargé de Recherche Inserm –
UMR Inserm 1253

LATINUS Marianne Chargée de Recherche Inserm –
UMR Inserm 1253

LAUMONNIER Frédéric Directeur de Recherche Inserm –
UMR Inserm 1253

LE MERRER Julie Directrice de Recherche CNRS –
UMR Inserm 1253

MAMMANO Fabrizio Directeur de Recherche Inserm –
UMR Inserm 1259

PAGET Christophe Directeur de Recherche Inserm –
UMR Inserm 1100

RAOUL William Chargé de Recherche Inserm –
UMR Inserm 1069

SECHER Thomas Chargé de Recherche Inserm –
UMR Inserm 1100

SI TAHAR Mustapha Directeur de Recherche Inserm –
UMR Inserm 1100

SUREAU Camille Directrice de Recherche émérite CNRS –
UMR Inserm 1259

TANTI Arnaud Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm
1253

WARDAK Claire Chargée de Recherche Inserm –
UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'éthique médicale

BIRMELE Béatrice

.....Praticien
Hospitalier

Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale

LAMANDE Marc

.....Praticien
Hospitalier

Pour l'orthophonie

BATAILLE Magalie Orthophoniste

CLOUTOUR Nathalie Orthophoniste

CORBINEAU Mathilde Orthophoniste

HARIVEL OUALLI Ingrid

.....Orthophoniste

IMBERT Mélanie

Orthophoniste

SIZARET Eva

.....Orthop
honiste

Pour l'orthoptie

BOULNOIS Sandrine

.....Orthoptiste

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes
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 aux indigents,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis(e) 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(euse) et reconnaissant(e) envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.

Que les hommes et les femmes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert(e) d'opprobre
et méprisé(e) de mes confrères et consœurs
si j'y manque.

REMERCIEMENTS

A mon directeur de thèse et aux membres du jury,

A Monsieur le Professeur Grégoire BOULOUIS, je te remercie infiniment de m'avoir confié ce sujet de thèse passionnant et de m'avoir proposé ton encadrement tôt dans mon internat. Je t'en serai éternellement reconnaissant.

Tu as été un maître de thèse formidable, tes qualités pédagogiques, ton dynamisme et la justesse de tes conseils ont été précieux à chaque étape de ce travail.

Ton accessibilité, ta rigueur et tes qualités humaines ont été vecteurs de l'aboutissement de ce travail et sont une profonde source d'inspiration. Ton dévouement professionnel et auprès des internes est exemplaire. J'espère que ce travail sera à la hauteur de tes attentes.

A Monsieur le Professeur Jean-Philippe COTTIER, vous me faites l'honneur de présider cette thèse, merci pour vos enseignements lors de ce semestre en Neuroradiologie et votre accompagnement tout au long de mon internat. Soyez assuré de mon profond respect et de mon immense gratitude.

A Monsieur le Docteur Stanislas HETIER, je te remercie pour ton accompagnement de mes premiers pas d'interne jusqu'à ce jury de thèse, ta pédagogie, ta sympathie et tes conseils avisés. Tu as ma plus grande admiration.

A Monsieur le Docteur Valentin LEFEVRE, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. Ton parcours professionnel, ton dynamisme et ta bienveillance suscitent mon plus grand respect.

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION	16
1.1. <i>Contexte et importance du sujet</i>	16
1.1.1. Présentation générale des vascularites / vascularites des petits vaisseaux du système nerveux central	16
1.1.2. Importance de l'imagerie dans le diagnostic de ces pathologies	16
1.2. <i>Définition des termes clés.....</i>	17
1.2.1. Définition de l'angéite primitive du SNC (BP-PACNS) et critères diagnostiques	17
1.2.2. Définition de forme inflammatoire d'angiopathie amyloïde cérébrale (CAA-RI) et critères diagnostiques.....	18
1.3. <i>Présentation des enjeux</i>	20
1.3.1. Points communs en anatomopathologie.....	20
1.3.2. Difficultés diagnostiques entre BP-PACNS et CAA-RI	21
1.3.3. Conséquences d'un mauvais diagnostic pour le patient	22
1.4. <i>Rôle de l'imagerie dans le diagnostic</i>	23
1.4.1. Techniques d'imagerie couramment utilisées	23
1.4.2. Les biomarqueurs d'intérêt	24
1.5. <i>Revue de la littérature</i>	26
1.5.1. Résumé des recherches précédentes sur les caractéristiques d'imagerie de BP-PACNS	26
1.5.2. Résumé des recherches précédentes sur les caractéristiques d'imagerie de CAA-RI	28
1.5.3. Lacunes actuelles dans la littérature notamment sur la comparaison des deux entités.....	29
1.6. <i>Importance et impact potentiel de la recherche</i>	30
1.6.1. Amélioration du diagnostic différentiel grâce à des critères d'imagerie affinés	30
1.6.2. Répercussions sur la prise en charge et le traitement des patients	31
1.7. <i>Problématique et objectifs de la thèse</i>	31
1.7.1. Problématique principale : Comment améliorer la distinction entre BP-PACNS et CAA-RI par imagerie ?	31
1.7.2. Identification de patterns de rehaussement parenchymateux	31
2. PATIENTS ET METHODES.....	32
2.1. <i>Avis éthique</i>	32
2.2. <i>Patients atteints de BP-PACNS</i>	32
2.3. <i>Patients atteints de CAA-RI</i>	33
2.4. <i>Variables d'imagerie.....</i>	34
2.5. <i>Sélection des patients pour inclusion dans l'analyse principale</i>	35
2.6. <i>Analyse d'imagerie principale</i>	36
2.7. <i>Analyse statistique</i>	40
3. RESULTATS	41
3.1. <i>Caractéristiques descriptives de la population étudiée</i>	41
3.2. <i>Analyse comparative BP-PACNS vs CAA-RI.....</i>	44
4. DISCUSSION	46
5. CONCLUSION	51

1. INTRODUCTION

1.1. Contexte et importance du sujet

1.1.1. Présentation générale des vascularites / vascularites des petits vaisseaux du système nerveux central

Les vascularites sont un groupe de pathologies caractérisées par une inflammation des vaisseaux sanguins. Cette inflammation se traduit en histopathologie par un infiltrat de cellules inflammatoires pouvant atteindre les différentes tuniques de la paroi du vaisseau. Il peut également s'y associer des lésions de nécrose ou de fibrose. Des vaisseaux sanguins de tout calibre peuvent être affectés, des gros vaisseaux comme l'aorte jusqu'aux plus petits vaisseaux tels que les artérioles, les capillaires et les veinules. Les vascularites peuvent être systémiques, c'est-à-dire étendues à différents organes, ou exclusives à un organe.

Les vascularites du système nerveux central (SNC) sont une atteinte du SNC et se divisent en forme primaire, l'angéite primitive du système nerveux central (PACNS), et secondaires à d'autres pathologies telles que les infections, les maladies auto-immunes ou les néoplasies. Elles peuvent être responsables de divers symptômes tels que des céphalées, des déficits neurologiques focaux ou des troubles cognitifs.^[1]

1.1.2. Importance de l'imagerie dans le diagnostic de ces pathologies

Les vascularites des petits vaisseaux du SNC se caractérisent par une atteinte inflammatoire des artérioles, capillaires et veinules de l'encéphale et de la moelle épinière, notamment les vaisseaux corticaux et leptoméningés. Il n'y a pas d'atteinte des vaisseaux de gros ou moyen calibre tels que les carotides ou les premiers et deuxièmes segments

sylviens.^{[1][2]} La présentation clinique est souvent non spécifique, rendant le diagnostic difficile. L'anatomopathologie reste le gold standard diagnostique, nécessitant le recours à la biopsie stéréotaxique, une technique neurochirurgicale invasive. Le rapport bénéfice/risque d'une telle procédure doit être considéré attentivement, pouvant comporter des faux négatifs ou un résultat non contributif, du fait du caractère segmentaire et focal des anomalies.^{[3][4]} L'imagerie par tomodensitométrie ou préférentiellement par résonance magnétique (IRM), de réalisation courante en pratique clinique et comportant de faibles risques, apparaît alors comme essentielle afin d'établir un diagnostic précis.^[5]

1.2. Définition des termes clés

1.2.1. Définition de l'angiite primaire du SNC (BP-PACNS) et critères diagnostiques

L'angéite cérébrale primitive est une forme rare de vascularite primaire de cause inconnue, confinée au système nerveux central, pouvant atteindre les axes artériels de l'encéphale, de la moelle épinière et des leptoméniges, moins fréquemment les veines, en l'absence de vascularite systémique.^[5] Les modifications histologiques peuvent être granulomateuses, lymphocytiques ou nécrotiques. Afin de poser le diagnostic, il est nécessaire d'écarter toute étiologie secondaire systémique, inflammatoire, infectieuse, néoplasique ou toxique. La prévalence de la PACNS est estimée à 2,4 pour 1000000 personnes par an en Amérique du Nord.^[6] L'âge médian au diagnostic est d'environ 50 ans, avec une clinique pouvant comporter des céphalées, une démence, des troubles de la conscience, des déficits neurologiques focaux ou des crises d'épilepsie.^[5] La vascularite primitive du système nerveux central (PCNSV) est un terme synonyme de la PACNS. Dans

la PACNS, l'inflammation peut préférentiellement atteindre les vaisseaux de grande ou moyenne taille (LV-PACNS) ou de petite taille (SV-PACNS) du système nerveux central. La PACNS pseudo-tumorale (t-PACNS) est décrite comme une entité à part entière.^[7,8]

Il n'existe actuellement pas de consensus concernant les critères diagnostiques de PACNS. Les critères de diagnostic initialement proposés en 1988 par Calabrese et Mallek^[3] ont été révisés par Birnbaum et Hellmann^[5] en 2009, ajoutant deux niveaux « certain » et « probable » de diagnostic. Le diagnostic « certain » nécessite une confirmation histopathologique, tandis que le diagnostic « probable » est porté sur la présence d'anomalies évocatrices en artériographie, à l'IRM et à l'analyse du liquide céphalo-rachidien. La présence d'anomalies en imagerie vasculaire traduisant la plupart du temps une atteinte des grands ou moyens vaisseaux, le diagnostic « probable » est alors applicable principalement à la LV-PACNS. Inversement, la mise en évidence d'anomalies des grands ou moyens vaisseaux après une biopsie stéréotaxique est en pratique difficile. De ce fait, on considère le gold standard diagnostic de la LV-PACNS par artériographie et le gold standard diagnostic de la SV-PACNS par anatomopathologie, en l'absence d'anomalie angiographique.^[9] L'angéite cérébrale positive à la biopsie (BP-PACNS) est ainsi assimilée à la SV-PACNS.^[2]

1.2.2. Définition de forme inflammatoire d'angiopathie amyloïde cérébrale (CAA-RI) et critères diagnostiques

La forme inflammatoire d'angiopathie amyloïde cérébrale (CAA-RI) est un sous-type rare d'angiopathie amyloïde cérébrale (CAA), caractérisé par un infiltrat inflammatoire périvasculaire associé à des dépôts amyloïdes Ab caractéristiques. Lorsqu'il existe un

infiltrat inflammatoire transmural ou intramural associé à des dépôts amyloïdes Ab, on parle d'angéite associée aux dépôts amyloïdes Ab. (ABRA)^[10] La présentation clinique est variée, pouvant être marquée par des troubles cognitifs, une démence rapidement progressive, des déficits neurologiques focaux, un tableau encéphalopathique, des céphalées ou des crises d'épilepsie.^[11,12] Les critères diagnostiques communément admis ont été proposés par Auriel et al. en 2015. Un diagnostic définitif est obtenu par la réalisation d'une biopsie stéréotaxique. Un diagnostic probable est défini par un âge supérieur ou égal à 40 ans, une présentation clinique évocatrice ne pouvant pas être attribuée à un hématome intracrânien récent, des hypersignaux de la substance blanche asymétriques en IRM étendus en juxta-cortical, une ou plusieurs lésions hémorragiques cortico-sous-corticales et l'exclusion de diagnostics différentiels néoplasiques, infectieux ou autres. Un diagnostic possible est défini par les critères précédents à l'exception des hypersignaux de la substance blanche étendus en juxta-cortical pouvant être symétriques.^[13] Les ARIA sont des anomalies en imagerie liées à la protéine amyloïde et présentent de grandes similarités avec les anomalies à l'imagerie visualisées dans la CAA-R. Elles ont récemment été mises en évidence chez les patients souffrant de maladie d'Alzheimer traitée par immunothérapie anti-Ab. On distingue les ARIA-E, consistant en des hypersignaux de la substance blanche, et les ARIA-H consistant en des hémorragies sous la forme de microsaignements ou de sidérose superficielle corticale.^[11]

1.3. Présentation des enjeux

1.3.1. Points communs en anatomopathologie

En anatomopathologie, la CAA, la CAA-RI, l'ABRA et la PACNS présentent des similitudes. Au marquage à l'hématoxyline-éosine, la CAA-RI présente un infiltrat inflammatoire de lymphocytes, granulomes et nécrose fibrinoïde en péri-vasculaire. Un infiltrat inflammatoire similaire est retrouvé en situation intra- ou trans-pariétale dans l'ABRA et la PACNS. L'immunomarquage met en évidence des dépôts amyloïdes vasculaires dans la CAA, la CAA-RI et l'ABRA, absents dans la PACNS^[14]. (voir Figure 1 et Figure 2)

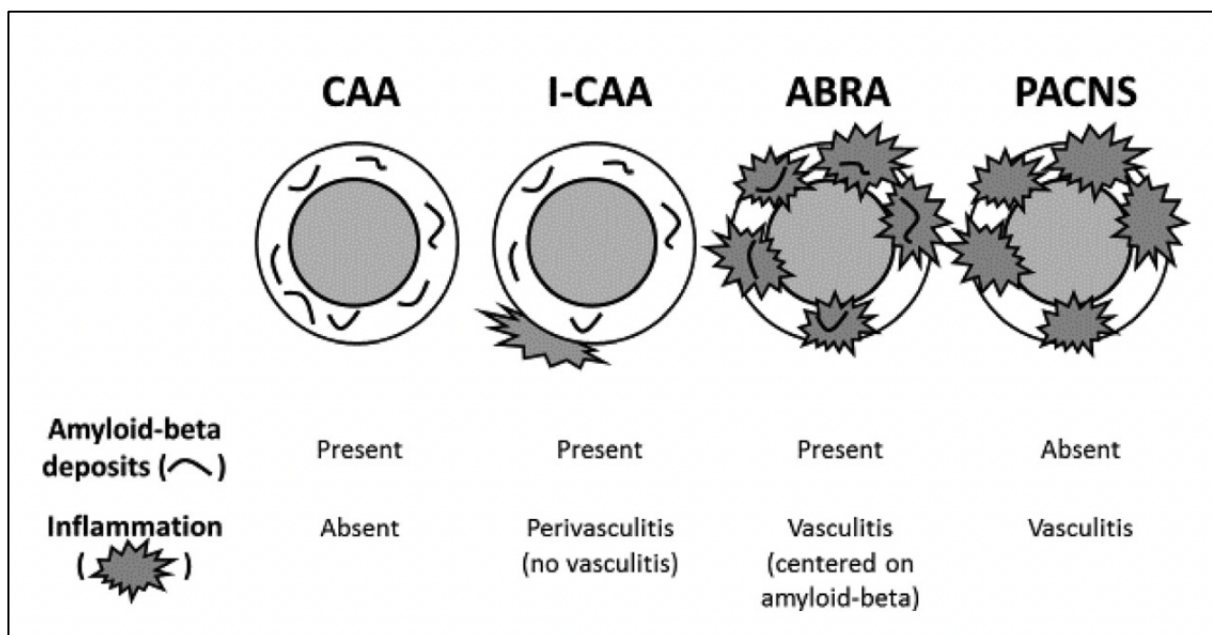


Figure 1 : Similitudes en anatomopathologie entre la CAA, la CAA-RI, l'ABRA et la PACNS. Reproduit de Moussaddy et al^[14]

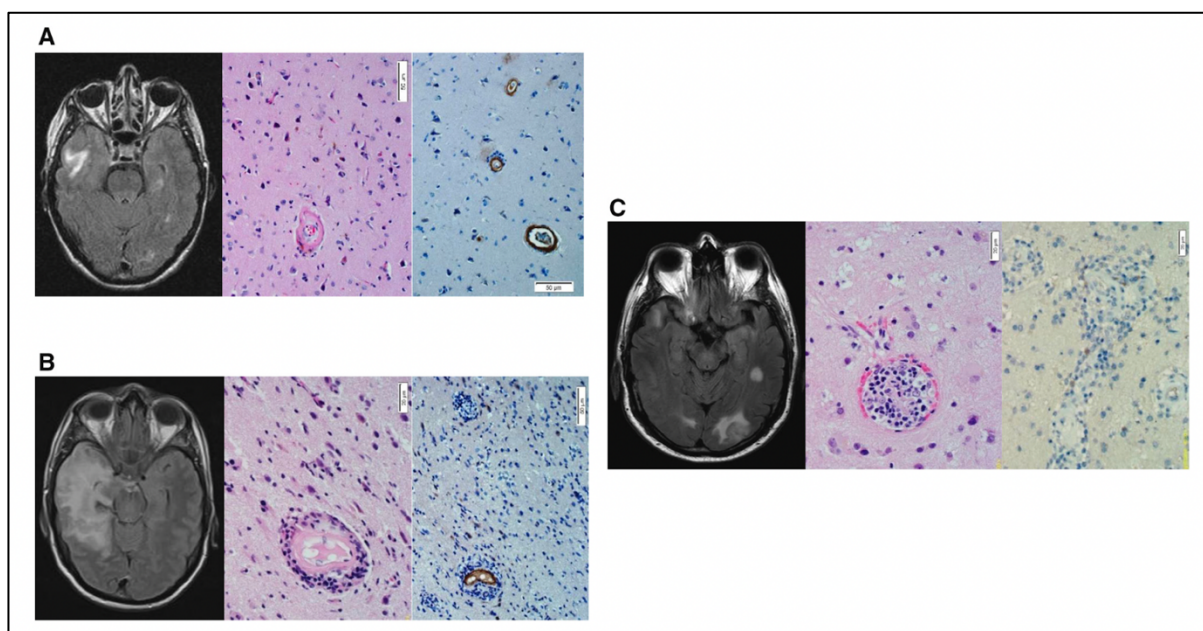


Figure 2 : IRM et anatomopathologie chez trois patients atteints de CAA (A), CAA-RI (B) et PACNS (C). Hypersignaux de la substance blanche dans les trois cas (à gauche). Au marquage à l'hématoxyline-éosine, vaisseau intact dans le premier cas (A), infiltrat inflammatoire vasculaire dans le cas 2 (B), infiltrat inflammatoire vasculaire avec extravasation d'érythrocytes dans le cas 3 (C). Immunomarquage montrant des dépôts amyloïdes dans les cas 1 (A) et 2 (B), absence de dépôt amyloïde dans le cas 3 (C). Reproduit de Moussaddy et al^[14]

Ces pathologies présentent des substrats anatomopathologiques proches, pouvant suggérer un certain continuum dans leur présentation clinique et leurs caractéristiques en imagerie.

1.3.2. Difficultés diagnostiques entre BP-PACNS et CAA-RI

Poser le diagnostic de BP-PACNS ou de CAA-RI reste difficile.^[15] En effet, ces deux pathologies sont rares, présentent un spectre clinique hétérogène, relativement aspécifique et des caractéristiques en imagerie pouvant être confondantes.^[14] Pour exemple, une étude de la Mayo Clinic retrouvait une ABRA chez 32% des patients précédemment diagnostiqués comme BP-PACNS.^{[15][16]} Dans plusieurs études, l'ABRA est considérée

comme un sous-type de BP-PACNS associée à la CAA. Les données permettant la différenciation entre la BP-PACNS et la CAA-RI restent insuffisantes, notamment concernant leurs aspects en imagerie, pouvant entraîner de façon fréquente une errance voir une impasse diagnostique.^[4,17,18]

1.3.3. Conséquences d'un mauvais diagnostic pour le patient

La différenciation entre CAA-RI et BP-PACNS et leurs diagnostics différentiels est primordiale. Les diagnostics différentiels de ces deux pathologies peuvent inclure des causes infectieuses comme la leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ou la leuco-encéphalopathie hémorragique, des causes toxiques comme le syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (SVCR), le syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES) ou les ARIA, des causes néoplasiques comme le lymphome intravasculaire ou le gliome diffus. Ces pathologies peuvent comporter des traitements propres, différents des thérapies envisagées en cas de CAA-RI ou de BP-PACNS. A l'inverse de la CAA, la CAA-RI peut être régressive en cas de traitement approprié mis en place rapidement, avec une régression des WMH à l'IRM^[19]. Les thérapies principalement utilisées sont les corticostéroïdes et les immunosuppresseurs, typiquement le cyclophosphamide.^[13] Dans la revue de Corovic et al., un traitement adapté entraînait une évolution clinique favorable dans 55% des cas.^[18] Le traitement de la BP-PACNS implique l'utilisation de corticostéroïdes pouvant être associés à des immunosuppresseurs, typiquement le cyclophosphamide ou le mycophenolate mofetil, permettant une évolution clinique favorable.^[6,9] Ces thérapies ne sont pas dépourvues d'effets secondaires, bien connus des cliniciens notamment dans le cas des corticostéroïdes, pouvant entraîner des

conséquences indésirables pour le patient. A l'inverse, un retard au diagnostic entraînant l'absence de mise en place de traitement adapté dans un délai satisfaisant peut impacter la survie.

1.4. Rôle de l'imagerie dans le diagnostic

1.4.1. Techniques d'imagerie couramment utilisées

Dans la démarche diagnostique, les techniques d'imagerie utilisées sont variées. La tomodensitométrie peut être utilisée en première intention dans un contexte d'urgence, notamment devant une suspicion d'hémorragie intracrânienne. Une analyse vasculaire par angioscanner avec injection de produit de contraste iodé apporte des informations supplémentaires afin de reffermer l'éventail diagnostique et peut notamment aider à identifier les vascularites des gros et moyens vaisseaux. La modalité d'imagerie principale est l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Cette technique, comportant comme séquences principales le FLAIR, la diffusion avec calcul du coefficient de diffusion apparent (ADC), une séquence de susceptibilité magnétique (SWI ou T2*), la séquence en temps de vol (TOF) puis le T1 avant et après injection de chélate de gadolinium, permet de caractériser avec une précision accrue les anomalies parenchymateuses et vasculaires.^[20] En cas de suspicion de PACNS et d'angio-IRM non contributive, il faudra considérer la réalisation d'une artériographie diagnostique, plus sensible dans le dépistage d'anomalies vasculaires.^[9]

1.4.2. Les biomarqueurs d'intérêt

La réalisation d'une IRM devant un tableau clinique évocateur est donc déterminante dans la démarche diagnostique. Ces deux pathologies se caractérisent par une atteinte microvasculaire, on retrouve ainsi en imagerie les marqueurs témoignant d'une telle atteinte, décrits dans les critères STRIVE^[21]. Les principales anomalies retrouvées en cas de BP-PACNS ou de CAA-RI seront ischémiques, hémorragiques, liées à une atteinte de la substance blanche ou en rapport avec un rehaussement anormal. Plusieurs biomarqueurs d'intérêt ont été identifiés dans le cadre de ces deux pathologies. Les hypersignaux de la substance blanche (WMH) sont étendus en juxta-cortical, avec atteinte des fibres en U. (voir Figure 3) Les WMH font partie des critères diagnostiques de la CAA-RI^[13] et sont retrouvés chez 98% des patients dans la méta-analyse de Theodorou et al.^[22] Ils sont également retrouvés chez 94% des patients atteints de PACNS dans la première étude portant sur la cohorte COVAC^[23]. Ils peuvent présenter un caractère pseudo-tumoral indifféremment dans chacune des deux pathologies.^[8,24]

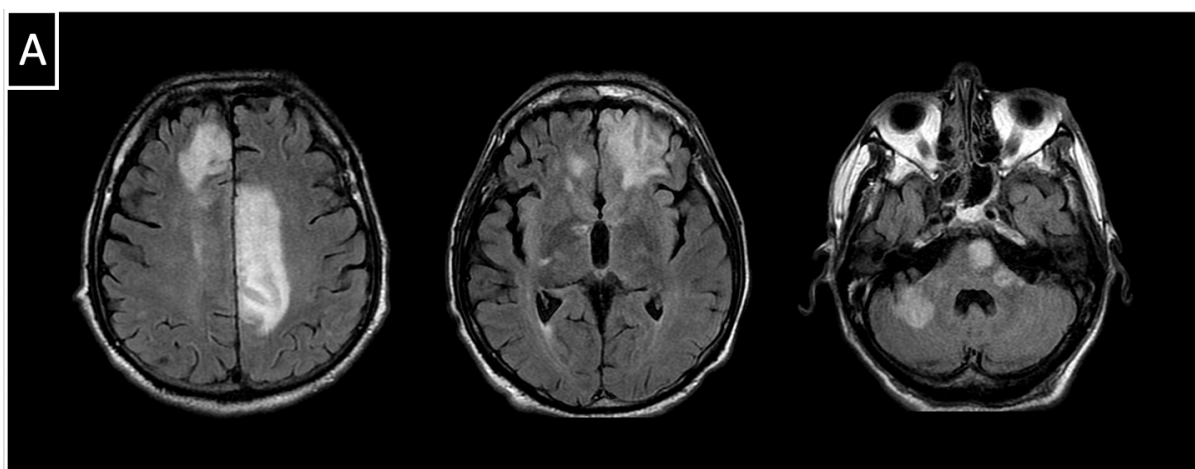


Figure 3: *Hypersignaux cortico-sous-corticaux multifocaux chez un patient présentant une BP-PACNS (A, PACNS3)*

Les microsaignements, marqueurs importants de la maladie des petits vaisseaux sont retrouvés chez 96% des patients présentant une CAA-RI.^[22,25] Ils sont retrouvés chez 41% des patients présentant une PACNS dans une cohorte indienne avec utilisation systématique de la séquence SWI.^[26] (voir Figure 4)

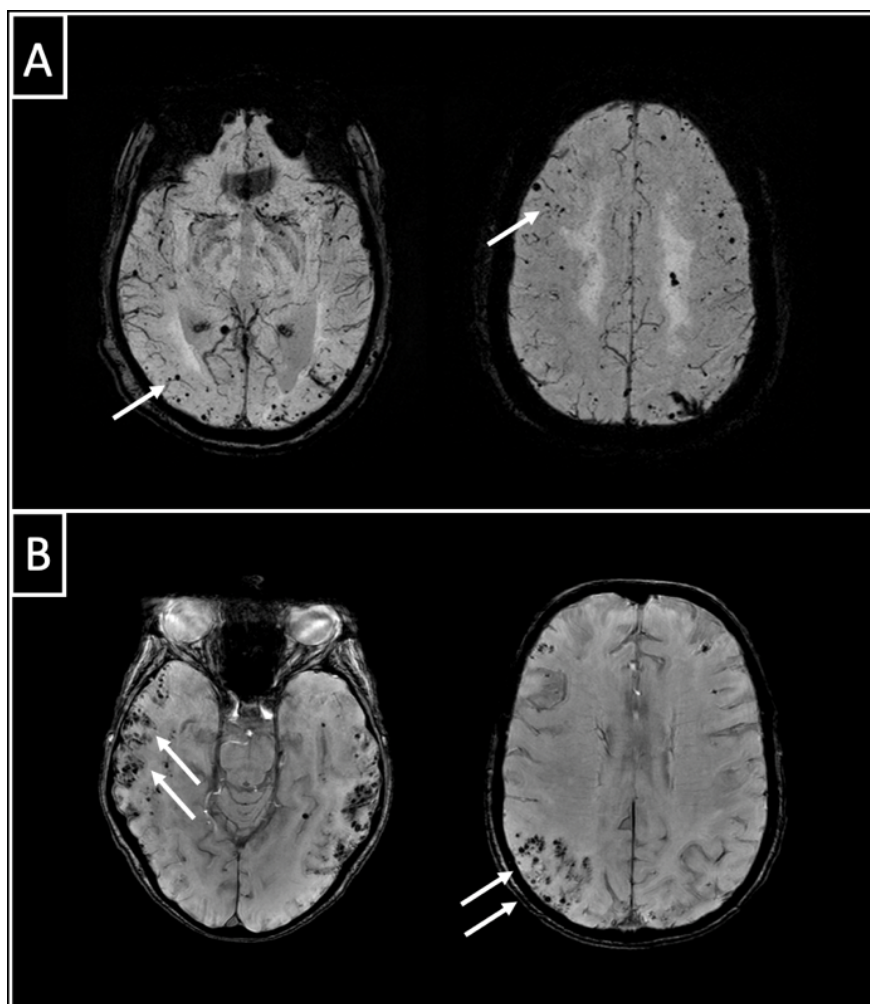


Figure 4 : Différents patterns de microsaignements chez un patient atteint de PACNS (A, PACNS195) et un patient atteint de CAA-RI (B, ROU_01)

Le rehaussement parenchymateux est fréquemment retrouvé dans la PACNS, par exemple chez 76% des patients dans cette étude de Boulouis et al.^[27] Ce type de rehaussement semble moins fréquemment associé à la CAA-RI.^[22] Plusieurs types de

rehaussements parenchymateux ont été décrits, par exemple péri-vasculaire, nodulaire^[26] ou annulaire^[28].

Le rehaussement leptoméningé est fréquemment retrouvé dans la CAA-RI, par exemple chez 70% des patients dans cette étude de Salvarani et al.^[10] (voir Figure 5) Il ne semble pas constituer un biomarqueur spécifique dans la PACNS.^[9]

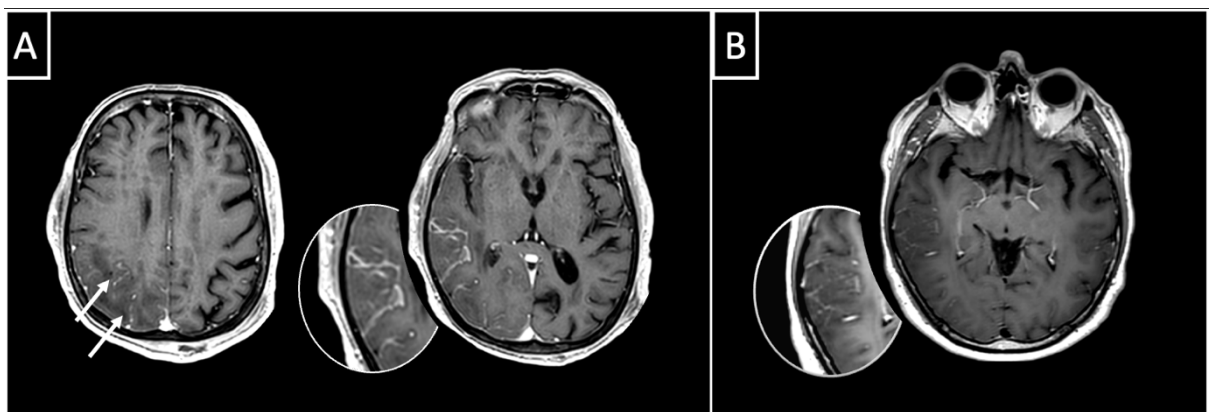


Figure 5 : Rehaussement leptoméningé chez deux patients présentant une CAA-RI (A, ROU_19; B, ROU_28)

1.5. Revue de la littérature

1.5.1. Résumé des recherches précédentes sur les caractéristiques d'imagerie de BP-PACNS

Dans la revue de Beuker et al. parue en 2021^[29], 97% des patients diagnostiqués d'une BP-PACNS présentent des anomalies à l'IRM.

La présence d'ischémies ne semble pas être un signe spécifique, retrouvé chez 34% des patients dans la revue de Beuker et al. et l'étude mise à jour de la Mayo Clinic^[30,31], et chez 22% des patients dans l'étude de Grangeon et al. portant sur la cohorte française COVAC.

La présence de WMH était retrouvée chez 51% des patients dans l'étude de Grangeon et al. Ils prévalent dans les régions sous-corticales et corticales, supra et infra-tentorielles. La prédominance lobaire est faiblement décrite, retrouvée en frontal et cérébelleux inférieur dans la récente cohorte de Agarwal et al.^[26] Le pattern pseudo-tumoral est plus fréquemment retrouvé chez les patients présentant une BP-PACNS que chez les patients présentant une CAA-RI^[15], apparaissant indépendant, sans topographie lobaire spécifique.^[8]

La fréquence d'hémorragie sous-arachnoïdienne aiguë ou d'hématome intra-parenchymateux est faible, respectivement estimée à 2% et 5% dans cette étude portant sur la cohorte COVAC.^[15] On retrouve des discordances dans l'évaluation de la présence d'hématome intra-parenchymateux, retrouvé chez quasiment tous les patients dans cette étude récente avec utilisation systématique de la séquence SWI.^[26]

La présence de microsaignements lobaires et de sidérose superficielle corticale est estimée respectivement à 26% et 4% dans l'étude récente de Grangeon et al.^[15] La présence de microsaignements était retrouvée chez 41% des patients dans cette étude avec utilisation systématique de la séquence SWI.^[26]

Le rehaussement leptoméningé n'est pas considéré comme un signe spécifique de la BP-PACNS.^[9]

Le rehaussement parenchymateux non ischémique est fréquemment retrouvé, jusque chez 96% des patients dans l'étude récente de Agarwal et al.^[26] Les types de rehaussement parenchymateux retrouvés sont variables suivant les études. L'étude de Agarwal et al. retrouve un pattern ponctué et linéaire prédominant à 87%, suivi par un pattern nodulaire présent à 61%. L'étude de Thaler et al. retrouve une majorité de

rehaussement annulaire^[28], tandis que l'étude de Boulouis et al. retrouve un pattern caractéristique annulaire incomplet infracentimétrique.^[27]

1.5.2. Résumé des recherches précédentes sur les caractéristiques d'imagerie de CAA-RI

Dans la revue systématique et méta-analyse récente de Theodorou et al.^[22], 98% des patients présentent des WMH et 96% présentent des microsaignements.

Les WMH peuvent être uni ou multifocales, cortico-sous-corticales ou profondes, symétriques ou asymétriques. La plupart sont confluentes, atteignant les fibres en U.^[32] La prédominance lobaire de ces anomalies est hétérogène, pouvant par exemple être pariétale^[33], frontale^[10] ou sans prédominance particulière^[18] suivant les études. Plusieurs études suggèrent une colocalisation des WMH et des CMBs.^[24,32]

Les CMBs sont plus nombreux que dans la CAA.^[10,18,34] Dans une étude utilisant la séquence SWI, la médiane est de 769 CMBs par patient.^[35] Dans l'étude de Grangeon et al., la présence de plus de 10 CMBs lobaire avait la plus grande AUC.^[15] Il ne semble pas y avoir de prédominance lobaire particulière, contrairement à la CAA dans laquelle les CMBs ont une prédominance occipitale.^[18]

La sidérose superficielle corticale est retrouvée chez 54% des patients dans la méta-analyse de Theodorou et al.^[22] Elle présente une spécificité importante dans l'article de Grangeon et al., au même titre que l'hémorragie sous-arachnoïdienne, retrouvée chez 15% des patients contre 2% pour la BP-PACNS. Deux case reports mentionnent l'absence de stigmatisme hémorragique chez des patients atteints de CAA-RI, en faveur de stades précoces.^[22]

Un hématome intra-parenchymateux est plus fréquemment observé chez les patients atteints de CAA-RI par rapport aux patients atteints de BP-PACNS dans l'étude de Grangeon et al. (17% contre 5%, $p = 0,04$)^[15]

Un rehaussement anormal après injection de gadolinium est décrit chez environ un tiers des patients atteints de CAA-RI.^[12] Le rehaussement leptoméningé est fréquent, retrouvé chez 70% des patients dans cette étude française^[15], présentant une grande sensibilité et spécificité diagnostiques. Certains patients peuvent présenter une atteinte leptoméningée isolée.^[10] Le rehaussement parenchymateux est peu fréquent, significativement plus souvent retrouvé chez les patients atteints de BP-PACNS dans l'étude de Grangeon et al.^[15] (16% contre 82% respectivement)

La présence de remaniements chroniques de la substance blanche est plus fréquemment observée chez les patients atteints de CAA-RI (47%) que dans la BP-PACNS (9%).^[15] Cette différence pourrait être due à un âge moyen plus élevé au diagnostic chez les patients atteints de CAA-RI dans cette étude. (âge moyen de 73 ans contre 45 ans respectivement)

1.5.3. Lacunes actuelles dans la littérature notamment sur la comparaison des deux entités

Certains biomarqueurs peuvent être présents dans les deux pathologies, comme les WMH, les microsaignements ou les rehaussements anormaux après injection de gadolinium.

A ce jour, nous avons trouvé deux articles traitant de la comparaison entre la CAA-RI et la PACNS : l'étude de Grangeon et al.^[15], comparant des patients atteints de BP-

PACNS et de CAA-RI, et l'étude de Salvarani et al.^[16], comparant des patients atteints de PACNS diagnostiqués par angiographie et/ou biopsie et des patients atteints d'ABRA.

Le rehaussement parenchymateux est un signe fréquemment retrouvé chez les patients atteints de BP-PACNS, pouvant aussi être retrouvé chez les patients atteints de CAA-RI. Pourtant, les patterns de rehaussement apparaissent variables suivant les études et il n'existe à ce jour aucune étude approfondie centrée sur ces patterns de rehaussement parenchymateux.

1.6. Importance et impact potentiel de la recherche

1.6.1. Amélioration du diagnostic différentiel grâce à des critères d'imagerie affinis

La mise en évidence de biomarqueurs spécifiques de CAA-RI ou de BP-PACNS permettrait de mieux différencier ces deux pathologies, en renforçant leurs critères diagnostiques à l'imagerie.

En effet, les critères diagnostiques de CAA-RI de Auriel et al. actuellement en usage se basent sur un groupe témoin de CAA définie selon les premiers critères de Boston, ayant été révisés en 2022.^[36] Ceux-ci ne prennent pas en compte les études récentes décrivant avec plus de précision les différents biomarqueurs à l'IRM, bénéficiant notamment d'évolutions technologiques permettant une plus grande sensibilité dans leur détection.

La plupart des patients atteints de BP-PACNS ne présentant pas de sténose intracrânienne, l'usage du critère diagnostique probable de Birnbaum et al. n'est donc pas applicable.^[15] Le recours à la biopsie stéréotaxique est alors encore en usage comme élément majeur de la démarche diagnostique.

1.6.2. Répercussions sur la prise en charge et le traitement des patients

Un diagnostic précoce de CAA-RI ou de BP-PACNS grâce à la réalisation d'une IRM, examen aujourd'hui accessible en routine et rapidement dans la plupart des centres, améliorerait la prise en charge et le pronostic de ces patients, tout en réduisant le risque iatrogénique lié à la biopsie stéréotaxique ou à la mise en place d'un traitement inapproprié.

1.7. Problématique et objectifs de la thèse

1.7.1. Problématique principale : Comment améliorer la distinction entre BP-PACNS et CAA-RI par imagerie ?

La BP-PACNS et la CAA-RI présentent des caractéristiques communes à l'imagerie, rendant difficile la différenciation de ces deux pathologies en pratique clinique. Nous chercherons donc à identifier des biomarqueurs spécifiques à l'IRM, à travers une analyse approfondie des imageries.

1.7.2. Identification de patterns de rehaussement parenchymateux

L'analyse approfondie des imageries permet de mettre en évidence la présence de plusieurs patterns de rehaussement parenchymateux semblant centrés sur des axes microvasculaires, notamment chez les patients atteints de BP-PACNS. Nous tenterons de proposer une description précise de chaque pattern, pouvant permettre de les différencier et d'évaluer leur caractère spécifique.

2. PATIENTS & METHODES

2.1. Avis éthique

Le comité d'éthique de l'hôpital universitaire de Caen a approuvé l'étude de la cohorte de patients avec PACNS (COVAC) (No. 3786). En France, une information concernant l'inclusion dans la cohorte a été délivrée aux patients et l'exclusion de leurs données était possible sur demande. Lorsque cela était requis par les sites individuels, le comité d'examen local a fourni l'approbation.

Le comité d'éthique de l'hôpital universitaire de Rouen a approuvé la cohorte rétrospective de patients avec CAA-RI (notification CERDE #E2021-15). Le comité d'éthique de l'hôpital universitaire de Rouen a fourni l'approbation éthique pour la collecte de données. (notification CERDE #E2022-2).

2.2. Patients atteints de BP-PACNS

La cohorte COVAC a inclus des patients consécutifs atteints de BP-PACNS provenant de 27 centres et a été initiée en 2010. Les périodes d'inclusion étaient variables, allant de 1997 à 2022. Les patients étaient éligibles pour cette étude s'ils répondaient aux critères suivants : 1) âge ≥ 18 ans, 2) déficit neurologique ou psychiatrique acquis et autrement inexpliqué, 3) caractéristiques histopathologiques de l'angéite (inflammation transmurale) au sein du SNC, et 4) absence de vascularite systémique ou d'autres troubles pouvant causer ou imiter les résultats histopathologiques. Une biopsie ne pouvait pas être définie comme positive en cas d'inflammation périvasculaire isolée. Un patient avec BP-PACNS isolée à la moelle épinière a été exclu. La validation du diagnostic de BP-PACNS a été effectuée par un interniste (HdB) et un neurologue (AN). Afin de différencier la BP-

PACNS de l'ABRA, des colorations amyloïdes bêta ont été obtenues chez tous les patients à l'exception de quatre (échantillons non disponibles). Le seul patient sans coloration amyloïde bêta d'âge ≥ 40 ans ne répondait pas aux critères radiologiques de la CAA ou de la CAA-RI. L'extraction des données cliniques des dossiers des patients a été effectuée par un investigateur (AN).

2.3. Patients atteints de CAA-RI

Le recrutement a concerné des patients consécutifs avec un diagnostic définitif ou probable de CAA-RI et a eu lieu dans 20 centres. Les périodes d'inclusion étaient variables, allant de 2007 à 2022. Parmi les patients inclus, 48 avaient déjà été rapportés. Les patients étaient éligibles s'ils répondaient aux critères histologiques (cellules inflammatoires périvasculaires ou transmuraux colocalisées avec des vaisseaux positifs à l'A β) ou aux critères clinico-radiologiques probables pour la CAA-RI à savoir 1) âge ≥ 40 ans, 2) ≥ 1 des symptômes suivants : maux de tête, diminution de la conscience, changement de comportement, signes neurologiques focaux, ou crises d'épilepsie, 2) présence à l'IRM de lésions hyperintenses de la substance blanche unifocales ou multifocales [cortico-sous-corticales ou profondes] asymétriques et s'étendant à la substance blanche sous-corticale adjacente immédiate, 3) ≥ 1 de macro-saignement cérébral, microsaignement, ou sidérose superficielle corticale, et 4) présentation non attribuable à un hématome intraparenchymateux aigu ou à une cause néoplasique, infectieuse ou autre. Pour maintenir une haute spécificité, les cas remplissant les critères clinico-radiologiques possibles ont été exclus. L'inclusion a également concerné un patient avec une leptoméningite hémorragique récurrente et une CAA non inflammatoire documentée histologiquement. Trois

investigateurs (LG, JC, AN) ont extrait les données cliniques des dossiers des patients. Un consensus a résolu les cas incertains.

2.4. Variables d'imagerie

Les images d'IRM cérébrales anormales pseudonymisées ont été analysées et comparées, notamment pour les biomarqueurs suivants. Le diagnostic définitif ou probable de CAA-RI et définitif d'ABRA ou PACNS était connu en amont de l'analyse.

Les lésions ischémiques aiguës étaient définies comme un hypersignal sur les séquences d'imagerie pondérée en diffusion b1000 avec une diffusion restreinte correspondante sur les cartes de coefficient apparent de diffusion. Les lésions en hypersignal FLAIR de la substance blanche remplissaient les critères probables d'Auriel et al. si elles étaient unifocales ou multifocales (cortico-sous-corticales ou profondes), asymétriques, et s'étendaient à la substance blanche sous-corticale adjacente immédiate, notamment les fibres en U. Une lésion pseudo-tumorale était définie comme une lésion expansive plutôt circonscrite avec effet de masse et fréquent œdème péri-lésionnel. Les lésions de leucopathie chronique étaient évaluées dans la substance blanche périventriculaire et profonde des deux hémisphères. Pour évaluer les lésions hémorragiques, l'imagerie pondérée par susceptibilité magnétique (SWI) ou l'angiographie pondérée par susceptibilité magnétique (SWAN) ont été privilégiées, mais nous avons utilisé les séquences T2* ou l'écho de gradient (GRE) lorsque ces dernières étaient les seules séquences sensibles aux dérivés hémossidériniques disponibles. Les microsaignements cérébraux étaient définis comme de petits foyers ronds (2-10 mm) en hyposignal sur les séquences sensibles aux dérivés hémossidériniques et leur localisation profonde ou lobaire était déterminée. Les lésions parenchymateuses hémorragiques de plus

de 10 mm étaient considérées comme des macrohémorragies.. L'hémorragie sous-arachnoïdienne aiguë était définie comme un hypersignal FLAIR au sein d'un ou plusieurs sillons encéphaliques avec un hyposignal correspondant sur les séquences sensibles aux dérivés hémossidériniques. La sidérose superficielle corticale était définie comme un hyposignal curviligne homogène sur les séquences sensibles aux dérivés hémossidériniques, non associé à une hémorragie sous-arachnoïdienne aiguë et jouxtant la surface externe du cortex cérébral, l'espace sous-arachnoïdien adjacent ou les deux. La sidérose superficielle corticale était considérée comme diffuse si elle concernait plus de trois espaces sulcaux adjacents. Les dilatations des espaces périvasculaires ont été analysées sur les séquences T2 ou b0 quand elles étaient disponibles.

Le rehaussement parenchymateux non ischémique et leptoméningé a été analysé sur les IRM après injection de gadolinium. Le rehaussement parenchymateux non ischémique était défini par une prise de contraste parenchymateuse encéphalique sans ischémie concordante sur la séquence de diffusion. Différents types de rehaussement parenchymateux non ischémique ont été mis en évidence.

2.5. Sélection des patients pour inclusion dans l'analyse principale

Une analyse préalable des variables a porté sur les imageries IRM disponibles pour 98 patients avec diagnostic de CAA-RI et 55 patients avec diagnostic de BP-PACNS, issues de deux cohortes multicentriques rétrospectives.

Une comparaison des variables principales sur les mêmes cohortes avait été précédemment retranscrite par Grangeon et al.^[15], portant notamment sur les lésions ischémiques, les WMH, les hémorragies sous-arachnoïdiennes, la sidérose superficielle

corticale, les CMBs (leur nombre et leur répartition), la présence d'un hématome intra-parenchymateux, les espaces péri-vasculaires dilatés, la présence d'un rehaussement leptoméningé et/ou d'un rehaussement parenchymateux non ischémique.

Sur ces 153 patients, 38 patients présentant un rehaussement parenchymateux non ischémique ont été sélectionnés pour inclusion dans l'analyse principale. En effet, ce biomarqueur répandu principalement chez les patients présentant une BP-PACNS représente un aspect intéressant, peu étudié auparavant, se présentant selon différents patterns et potentiellement spécifique des pathologies étudiées.

2.6. Analyse d'imagerie principale

Une analyse approfondie des types de rehaussement parenchymateux a été effectuée. Différents patterns ont été mis en évidence et une description a été proposée.

Le rehaussement parenchymateux ponctué et curvilinéaire, de topographie périvasculaire, a été défini comme une prise de contraste punctiforme, linéaire ou curvilinéaire fine, centrée sur un axe microvasculaire. (voir Figure 6 et Figure 7)

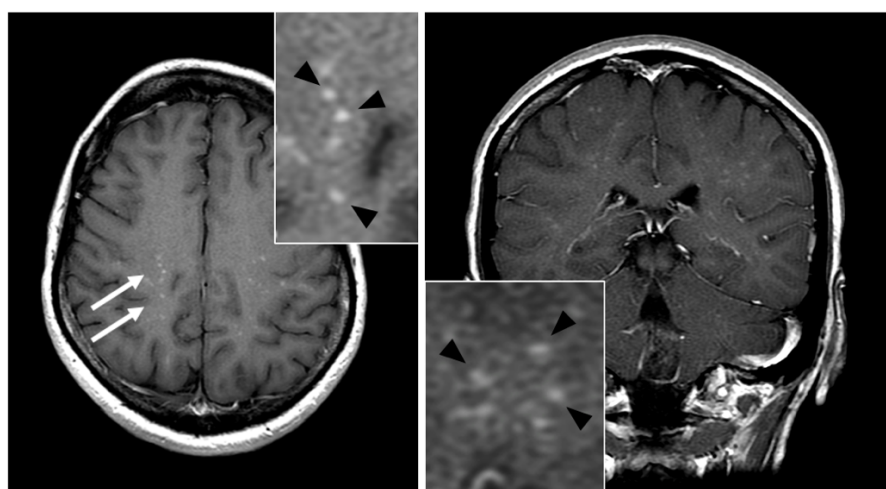


Figure 6 : Rehaussement parenchymateux ponctué chez un patient présentant une PACNS. (PACNS82)

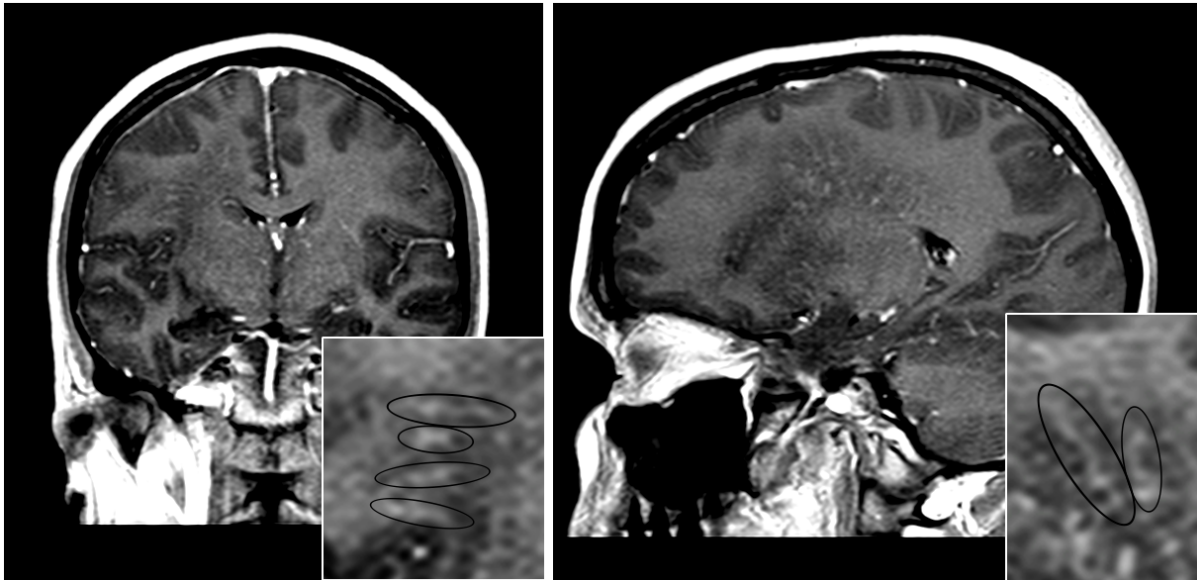


Figure 7 : Rehaussement parenchymateux curvilinéaire chez un patient présentant une PACNS (PACNS90)

Le rehaussement parenchymateux nodulaire a été défini comme une prise de contraste ronde ou ovale de plus de 2 mm, centrée sur un axe microvasculaire. (voir Figure 8)

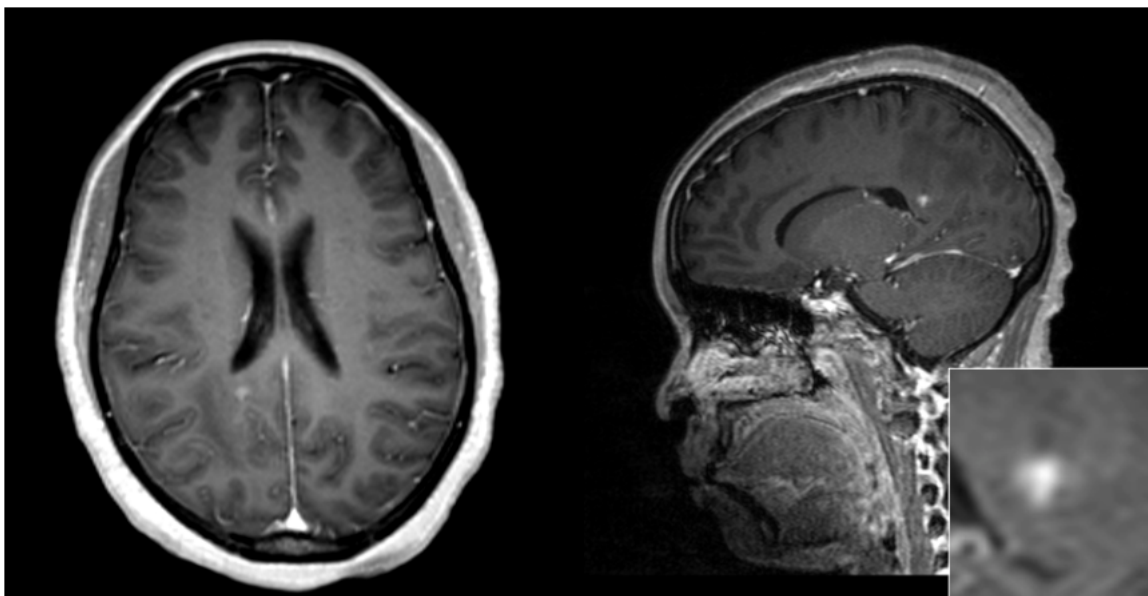


Figure 8 : Rehaussement parenchymateux nodulaire chez un patient présentant une PACNS (PACNS189)

Le rehaussement parenchymateux tigré a été défini comme une prise de contraste linéaire ou curvilinéaire large, irrégulière, centrée sur un axe microvasculaire. (voir Figure 10)

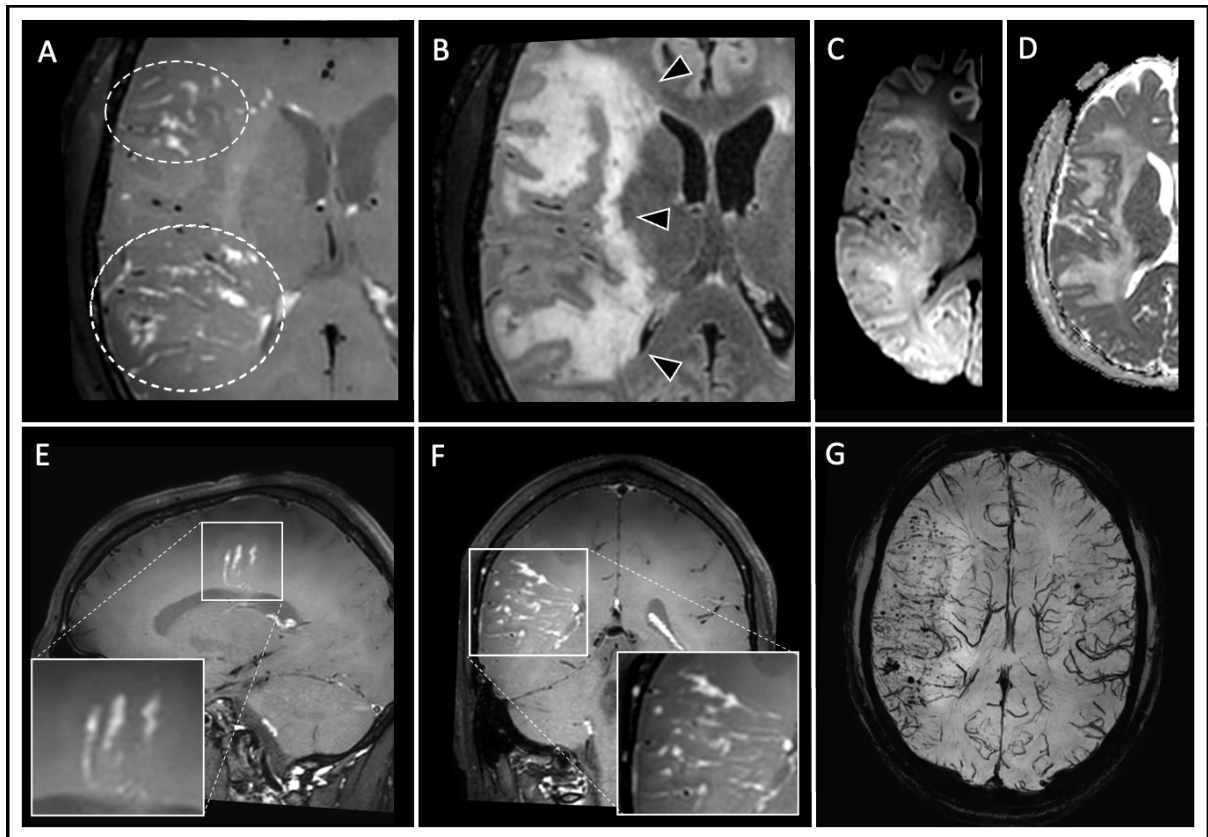


Figure 9 : Patient présentant une BP-PACNS (PACNS22) avec rehaussement parenchymateux tigré (A,E,F), WMH étendus aux fibres en U (B, C, D) et microbleeds coalescents (G)

Le rehaussement en mottes ou avec centre non rehaussé a été défini comme une prise de contraste pseudo-nodulaire, irrégulière, centrée sur un axe microvasculaire et pouvant comporter un centre non rehaussé. (voir Figure 10)

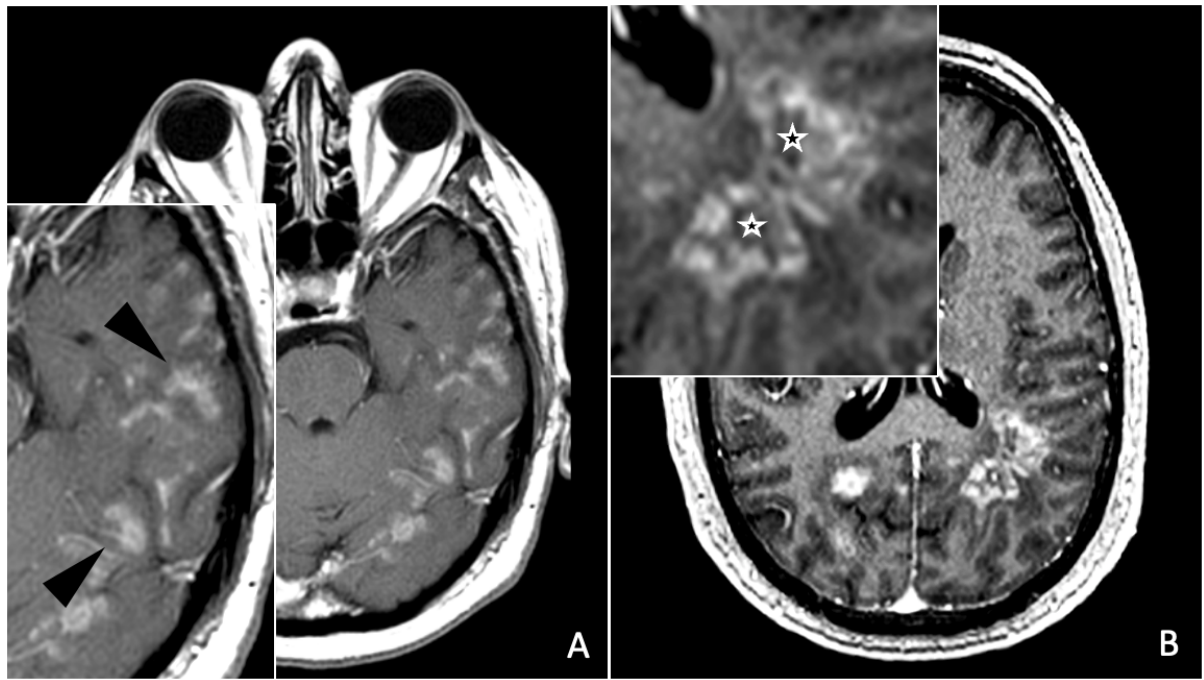


Figure 10 : Rehaussement parenchymateux en mottes chez un patient atteint de PACNS (A, PACNS146) et rehaussement parenchymateux avec centre non rehaussé chez un patient atteint de PACNS (B, PACNS77)

Ces patterns de rehaussement parenchymateux ont été analysés selon leur nombre (0, 1, 2-5, 6-10, >10), leur caractère unilatéral ou bilatéral, leur localisation supra-tentorielle, infra-tentorielle ou ubiquitaire, profonde, lobaire ou les deux. Leur colocalisation avec des microsaignements cérébraux et/ou des hypersignaux de la substance blanche atteignant les fibres en U a également été étudiée.

Les résultats de l'analyse ont été reportés dans un tableur de cotation. Une deuxième lecture a été effectuée en aveugle par un radiologue avec orientation neuroradiologique (QB), afin d'étudier la corrélation inter-observateur. Une troisième lecture a été réalisée afin de déterminer un consensus dans la cotation des biomarqueurs.

2.7. Analyse statistique

La concordance inter-observateur a été analysée selon la méthode du Kappa.

Les caractéristiques principales dans la population étudiée ont été exprimées en nombre associé au pourcentage correspondant, et rapportées dans le Tableau 1.

La distribution des variables qualitatives étudiées lors de l'analyse d'imagerie principale a été exprimée sous forme de nombre associé au pourcentage correspondant. L'association univariée avec le diagnostic de CAA-RI ou de BP-PACNS a été étudiée suivant le test exact de Fisher compte tenu de plusieurs effectifs faibles (<5). Une valeur p bilatérale $< 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

L'analyse statistique comparative des nombres de rehaussements parenchymateux n'a pas pu être effectuée compte tenu de plusieurs effectifs faibles, ne permettant pas d'obtenir un résultat fiable.

Une analyse supplémentaire portant sur les associations univariées entre les patterns de rehaussement parenchymateux et les patterns en anatomopathologie a été réalisée selon le test exact de Fisher compte tenu des effectifs faibles. Une valeur p bilatérale $< 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

3. RESULTATS

Sur les 38 patients sélectionnés, 2 patients présentant une ABRA à la biopsie ont été exclus. Au total, nous avons inclus 36 patients dans l'analyse définitive, dont 26 patients (72%) avec diagnostic de BP-PACNS et 10 patients (28%) avec diagnostic de CAA-RI, sur 153 IRM cérébrales réalisées entre 1997 et 2022. Les IRM des 36 patients analysés comprenaient toutes des séquences après injection de gadolinium. Les données cliniques étaient disponibles pour 35 patients inclus dans l'analyse définitive.

3.1. Caractéristiques descriptives de la population étudiée

	Population étudiée (n=36)
<i>Caractéristiques démographiques et cliniques</i>	
Sexe masculin / Sexe féminin (n, %)	20 (56) / 16 (44)
Age moyen au diagnostic (années)	52
Tabac (n, %)	4 (11)
HTA (n, %)	11 (31)
Diabète (n, %)	4 (11)
Dyslipidémie (n, %)	6 (17)
<i>Diagnostic</i>	
CAA-RI (n, %)	10 (28)
BP-PACNS (n, %)	26 (72)
<i>Caractéristiques en imagerie</i>	
t-PACNS (n, %)	5 (14)
Rehaussement ponctué-curvilinéaire (n, %)	21 (58)
Rehaussement nodulaire (n, %)	20 (56)
Rehaussement tigré (n, %)	16 (44)
Rehaussement en mottes-à centre non rehaussé (n, %)	24 (67)
Unilatéral / Bilatéral (n, %)	17 (49) / 18 (51)
Lobaire / Lobaire et Profond (n, %)	27 (77) / 8 (23)
Supratentoriel / Supra et Infratentoriel (n, %)	23 (66) / 12 (34)
Colocalisation CMBs (n, %)	17 (59)
Colocalisation WMH (n, %)	29 (93)

Tableau 1 : Répartition des caractéristiques principales dans la population étudiée

Il y avait une discrète prédominance masculine dans la population étudiée, avec 20 patients (56%) et 16 patientes (44%). L'âge moyen au diagnostic était de 52 ans. 4 patients (11%) présentaient un tabagisme actif, 11 (31%) une hypertension artérielle, 4 (11%) un diabète, 6 (17%) une dyslipidémie.

Concernant les caractéristiques en imagerie, 5 patients (14%) présentaient un pattern de t-PACNS. 21 (58%) présentaient un rehaussement ponctué-curvilinéaire, 20 (56%) un rehaussement nodulaire, 16 (44%) un rehaussement tigré, 24 (67%) un rehaussement en mottes-à centre non rehaussé. 18 (51%) présentaient des anomalies bilatérales et 17 (49%) des anomalies unilatérales. 27 (77%) patients présentaient des anomalies lobaires et 8 (23%) des anomalies lobaires et profondes. 23 (66%) patients présentaient des anomalies supratentorielles et 12 (34%) des anomalies ubiquitaires. 17 (59%) patients présentaient une colocalisation du rehaussement parenchymateux avec des CMBs et 29 (93%) patients présentaient une colocalisation du rehaussement parenchymateux avec les WMH.

	Population étudiée (n=36)
<i>Manifestations cliniques</i>	
Moteur (n, %)	20 (43)
Sensitif (années)	7 (20)
Phasique (n, %)	8 (23)
Visuel (n, %)	9 (26)
Épilepsie focale (n, %)	11 (31)
Épilepsie généralisée (n, %)	12 (34)
Vertiges (n, %)	5 (16)
Ataxie (n, %)	5 (14)
Troubles neurocognitifs (n, %)	23 (66)
Troubles de la vigilance (n, %)	5 (14)
Céphalées (n, %)	19 (53)
<i>Biopsie</i>	28 (93)
<i>Pattern anatomopathologique</i>	
Granulomateux (n, %)	10 (37)
Lymphocytaire (n, %)	21 (78)
Nécrosant (n, %)	2 (7)
Parenchymateux (n, %)	25 (96)

Tableau 2 : Répartition de caractéristiques additionnelles dans la population étudiée : principales manifestations cliniques et caractéristiques anatomopathologiques

28 patients (93%) ont bénéficié d'une biopsie stéréotaxique. Les principales manifestations cliniques et caractéristiques anatomopathologiques retrouvées dans la population étudiée sont exposées dans le Tableau 2.

3.2. Analyse comparative BP-PACNS vs CAA-RI

	CAA-RI (n=10)	BP-PACNS (n=26)	p-value
<i>Rehaussement parenchymateux non ischémique</i>			
Ponctué-curvilinéaire (n, %)	2 (20)	19 (73)	< 0.01
Nodulaire (n, %)	3 (30)	17 (65)	0.07
Tigré (n, %)	1 (10)	15 (58)	0.02
En mottes-à centre non rehaussé (n, %)	3 (30)	21 (81)	< 0.01
<i>Distribution des lésions</i>			
Bilatérale (n, %)	2 (22)	16 (61)	0.06
Lobaire (n, %)	9 (100)	18 (69)	0.08
Supratentorielle (n, %)	8 (89)	15 (58)	0.12
<i>Colocalisation avec rehaussement parenchymateux</i>			
Microsaignements (n, %)	4 (57)	13 (59)	1
Hypersignaux de la substance blanche (n, %)	4 (80)	25 (96)	0.3

Tableau 3 : Analyse comparative des principales variables d'imagerie

Sur les différents patterns de rehaussement parenchymateux non ischémique analysés, on retrouve une association statistique significative entre le diagnostic de BP-PACNS et le rehaussement en mottes-à centre non rehaussé ($p < 0.01$), présent chez 21 patients (81%) atteints de BP-PACNS et 3 patients (30%) avec diagnostic de CAA-RI. La concordance inter-observateur pour cette variable est parfaite avec un coefficient kappa = 1. (voir Figure 11)

Le rehaussement ponctué-curvilinéaire présente également une association statistique significative avec un $p < 0.01$ et une concordance inter-observateur modérée avec un coefficient kappa à 0.39. Le rehaussement tigré présente une association statistique significative avec un $p = 0.02$, mais une concordance inter-observateur faible avec un coefficient kappa = 0.18.

Il n'existe pas d'association statistique significative pour le rehaussement nodulaire dans cette étude, ni pour la distribution des lésions ou la colocalisation avec les CMBs ou WMHs.

	Coefficient Kappa	IC 95%
<i>Rehaussement parenchymateux non ischémique</i>		
Ponctué-curvilinéaire	0.39	[0.17 – 0.62]
Nodulaire	0.72	[0.51 – 0.94]
Tigré	0.18	[-0.01 – 0.38]
En mottes-à centre non rehaussé	1	[1 – 1]

Tableau 4 : Concordance inter-observateur pour les différents patterns de rehaussement parenchymateux

Une analyse supplémentaire évaluant l'association entre les différents patterns de rehaussement parenchymateux et les différents profils en anatomopathologie n'a pas retrouvé de résultat statistiquement significatif.



Figure 11 : Rehaussements parenchymateux en mottes - à centre non rehaussé chez différents patients atteints de BP-PACNS (A, PACNS146; B, PACNS77; C, PACNS150)

4. DISCUSSION

En isolant les patients présentant un rehaussement parenchymateux non ischémique, issus de deux cohortes multicentriques rétrospectives totalisant 153 patients, cette étude a exposé une analyse des différents types de rehaussement parenchymateux visualisés chez les patients atteints de CAA-RI ou de BP-PACNS. Le rehaussement en mottes-à centre non rehaussé apparaissait comme associé à la BP-PACNS. Les rehaussements ponctué-curvilinéaire et tigré étaient également fréquemment retrouvés chez les patients atteints de BP-PACNS. La quasi-totalité des patients présentent une colocalisation du rehaussement parenchymateux avec les WMH.

A notre connaissance, cette étude est la troisième à comparer les caractéristiques en imagerie de la CAA-RI et de la PACNS, après les études de Salvarani et al.^[30] et Grangeon et al.^[15] C'est la première étude à comparer de façon approfondie les types de rehaussement parenchymateux dans la CAA-RI et la BP-PACNS. Quelques études ont précédemment décrit des patterns de rehaussement parenchymateux dans la PACNS. La fréquence du rehaussement en mottes-à centre non rehaussé concorde avec les résultats de cette étude portant sur des patients présentant une t-PACNS^[7]. La fréquence du rehaussement ponctué-curvilinéaire dans notre étude concorde avec l'étude de Agarwal et al.^[26], dans laquelle les auteurs proposent d'intégrer ce pattern de rehaussement comme critère mineur de PACNS. La fréquence du rehaussement nodulaire concorde avec ces deux études. En revanche, le rehaussement micro annulaire décrit dans cette étude^[27] n'est pas individualisé ici. Ceci pourrait s'expliquer par le caractère relativement subjectif de l'interprétation de ces patterns et de leur description, ainsi que du caractère qualitatif de la cotation, pouvant également expliquer certaines corrélations inter-observateurs moyennes. L'analyse du nombre de

rehaussements parenchymateux n'a pas retrouvé d'association statistique. La forte fréquence de colocalisation du rehaussement parenchymateux avec les WMH est un paramètre non étudié auparavant, permettant de préciser les caractéristiques en imagerie de ces deux pathologies.

Tous les patterns de rehaussement parenchymateux décrits présentaient une répartition selon des axes microvasculaires. Ceci suggère un mécanisme de perméabilité microvasculaire altérée avec rupture de barrière hémato-encéphalique et passage de gadolinium dans l'espace péri-vasculaire. Notre étude concorde avec des travaux français récents sur le rehaussement périvasculaire, impliquant le système glymphatique et décrivant ce pattern ponctué-curvilinéaire.^[37] Les patterns nodulaire et tigré décrits dans notre étude pourraient être une extension de ce pattern ponctué-curvilinéaire, respectivement de manière circonférentielle et le long d'un espace péri-vasculaire, représentant une atteinte histopathologique plus sévère. Le pattern en mottes-à centre non rehaussé pourrait faire évoquer l'extension d'un pattern nodulaire ou tigré, avec possiblement des micro infarctissements surajoutés traduits par le centre non rehaussé, représentant le stade le plus sévère. Ce pattern pourrait aussi être lié à un processus inflammatoire, à la manière de ceux retrouvés par exemple dans la sclérose en plaques.

Le caractère non exclusif de ces patterns de rehaussement parenchymateux suggère un spectrum lésionnel, chaque patient pouvant présenter des patterns différents co-existants en IRM. La présence de sténoses et rehaussements pariétaux vasculaires à l'IRM chez plusieurs patients de la cohorte BP-PACNS renforce cette idée de spectrum, faisant coexister des lésions microvasculaires avec des lésions macrovasculaires. La dichotomie théorique LV-PACNS et SV-PACNS est difficile à appliquer en pratique.

Un article chinois retrouvait une association significative entre un profil anatomopathologique lymphocytaire et la présence de CMBs.^[38] Notre analyse portant sur l'association entre les profils anatomopathologiques et les patterns de rehaussement parenchymateux n'a pas retrouvé d'association significative.

Chez plusieurs patients atteints de CAA-RI, l'analyse préalable retrouvait un pattern de rehaussement leptoméningé, spécifique de la CAA-RI, étendu aux régions corticales, sans atteinte sous-corticale. Ce pattern peut coexister avec des lésions de rehaussement parenchymateux non ischémique chez ces patients.

Les points forts de cette étude sont en premier le recrutement multicentrique, ce qui augmente la probabilité que les résultats soient extrapolables à d'autres centres. Les IRM ont été lues par deux radiologues de manière indépendante. A notre connaissance, cette cohorte est celle rapportant le plus grand nombre de patients atteints de BP-PACNS. Les patients présentant une AP-PACNS ont généralement des sténoses intracrâniennes, un rehaussement pariétal vasculaire et des infarctus cérébraux, qui ne sont pas suggestifs de la CAA-RI. La restriction de notre population d'étude aux cas de BP-PACNS permet de se rapprocher de situations cliniques où il peut y avoir un doute diagnostique, car la présentation de la BP-PACNS peut chevaucher la CAA-RI.

Une des limites principales de cette étude réside dans l'étude des patterns de rehaussement parenchymateux indépendamment des autres biomarqueurs. Par ailleurs, sa conception rétrospective et l'hétérogénéité des protocoles d'imagerie, à l'origine de plusieurs séquences IRM manquantes. La concordance inter-observateur était moyenne pour plusieurs patterns de rehaussement. Pour le rehaussement ponctué-curvilinéaire, cela pourrait s'expliquer en partie par l'hétérogénéité des séquences avec la présence de séquences en T1 écho de gradient (EG), d'analyse délicate pour le rehaussement

périvasculaire comparativement aux séquences en T1 écho de spin (ES), ainsi que la présence de séquences 2D ou 3D, certaines comportant des reconstructions 2D et d'autres non. La mauvaise concordance inter-observateur pour le rehaussement tigré devra faire repréciser la définition de ce dernier. L'analyse indépendante des imageries par les deux observateurs s'est faite en connaissance des diagnostics, pouvant introduire un biais de performance. L'utilisation de séquences de susceptibilité magnétique différentes (SWI, SWAN, T2*) est également susceptible d'entraîner des biais de mesure dans l'analyse des CMBs et la colocalisation rehaussement parenchymateux et CMBs, les séquences 3D étant plus sensibles pour l'analyse de ces biomarqueurs.^[39,40]

A l'avenir, plusieurs aspects permettant de mieux différencier CAA-RI et SV-PACNS restent à explorer. Dans notre étude, les patients atteints d'ABRA ont été exclus de l'analyse. Cette forme histopathologique se présente comme une CAA-RI avec atteinte transmurale. Son diagnostic est difficile et ses caractéristiques en imagerie sont peu décrites, potentiellement confondantes.^[17]

Cinq patients de notre étude présentaient un pattern de t-PACNS. Nous ne les avons volontairement pas différenciés dans l'analyse statistique. Certains patients atteints de CAA-RI peuvent également présenter un pattern pseudo-tumoral. Aucune étude à notre connaissance n'a traité de la différenciation entre ces deux formes pseudo-tumorales de PACNS et de CAA-RI, potentiellement confondantes.

Peu d'imageries de notre cohorte comportaient une séquence sur la moelle. Pourtant, l'atteinte médullaire est renseignée dans la PACNS, par exemple chez 38% des patients dans cette étude indienne^[26], où l'atteinte prédomine à l'étage thoracique comme dans l'étude de Salvarani et al.^[31] Des études supplémentaires avec utilisation de séquences médullaires pourraient permettre de préciser les caractéristiques en imagerie de la PACNS.

Dans notre étude, plusieurs patients atteints de CAA-RI inclus au terme de l'analyse préalable pour présence de rehaussement parenchymateux présentaient en réalité un rehaussement leptoméningé étendu au cortex, épargnant les régions sous-corticales. L'étude approfondie de ces patterns de rehaussement leptoméningé dans de futures études pourrait permettre de préciser les caractéristiques en imagerie de la CAA-RI. L'utilisation de séquences FLAIR après injection de gadolinium, peu répandues dans notre étude, sensibiliserait ce rehaussement leptoméningé. Par ailleurs, plusieurs études rapportent des cas de patients atteints de CAA-RI présentant un hypersignal FLAIR sulcal et un rehaussement leptoméningé à la présentation initiale, avant l'apparition de WMH ou de CMBs sur des séquences SWI^[41,42].

L'utilisation standardisée de la séquence SWI, cinq fois plus sensible pour la détection de CMBs que la séquence T2*^[39], dans de futures études permettrait de préciser les caractéristiques de ce biomarqueur dans ces pathologies. La démocratisation de l'IRM 7T pourrait permettre de préciser les patterns de répartition des CMBs dans la CAA-RI et la PACNS, comme dans cet article chinois retrouvant un pattern gyriforme « coral-like » chez les patients atteints de SV-PACNS^[38].

L'utilisation de séquence 3DT1 « black blood » pourrait permettre de mettre en évidence le rehaussement microvasculaire avec une meilleure sensibilité. Dans cette étude récente, les auteurs mettent en évidence un rehaussement microvasculaire avec utilisation de cette séquence chez des patients atteints de CAA-RI, avant la formation de CMBs^[43]. Le développement de la spectroscopie^[44] et de l'imagerie de paroi^[45] permettront également dans le futur de recueillir des informations supplémentaires permettant de différencier la SV-PACNS de la CAA-RI.

5. CONCLUSION

Le rehaussement parenchymateux en mottes-à centre non rehaussé est un biomarqueur associé à la BP-PACNS. Cette étude apporte des informations supplémentaires permettant le diagnostic différentiel entre CAA-RI et SV-PACNS, deux pathologies présentant des caractéristiques proches en imagerie, dans l'objectif d'améliorer la prise en charge et le pronostic de ces patients, tout en limitant la iatrogénie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides.
2. De Boysson H, Boulouis G, Aouba A, Bienvenu B, Guillevin L, Zuber M, et al. Adult primary angiitis of the central nervous system: isolated small-vessel vasculitis represents distinct disease pattern. *Rheumatology* 2016;kew434.
3. Calabrese LH, Mallek JA. Primary Angiitis of the Central Nervous System: REPORT OF 8 NEW CASES, REVIEW OF THE LITERATURE, AND PROPOSAL FOR DIAGNOSTIC CRITERIA. *Medicine (Baltimore)* 1988;67(1):20–39.
4. Scolding NJ. A -related angiitis: primary angiitis of the central nervous system associated with cerebral amyloid angiopathy. *Brain* 2005;128(3):500–15.
5. Birnbaum J, Hellmann DB. Primary Angiitis of the Central Nervous System. *Arch Neurol* [Internet] 2009 [cited 2023 Apr 27];66(6). Available from: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archneur.2009.76>
6. Salvarani C, Brown RD, Hunder GG. Adult primary central nervous system vasculitis: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24(1):46–52.
7. Suthiphosuwat S, Bharatha A, Hsu CCT, Lin AW, Maloney JA, Munoz DG, et al. Tumefactive Primary Central Nervous System Vasculitis: Imaging Findings of a Rare and Underrecognized Neuroinflammatory Disease. *Am J Neuroradiol* 2020;41(11):2075–81.
8. Zedde M, Napoli M, Moratti C, Pavone C, Bonacini L, Di Cecco G, et al. Tumor-like Lesions in Primary Angiitis of the Central Nervous System: The Role of Magnetic Resonance Imaging in Differential Diagnosis. *Diagnostics* 2024;14(6):618.
9. Pascarella R, Antonenko K, Boulouis G, De Boysson H, Giannini C, Heldner MR, et al.

European Stroke Organisation (ESO) guidelines on Primary Angiitis of the Central Nervous System (PACNS). *Eur Stroke J* 2023;8(4):842–79.

10. Salvarani C, Morris JM, Giannini C, Brown RD, Christianson T, Hunder GG. Imaging Findings of Cerebral Amyloid Angiopathy, A β -Related Angiitis (ABRA), and Cerebral Amyloid Angiopathy–Related Inflammation: A Single-Institution 25-Year Experience. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(20):e3613.

11. Antolini L, DiFrancesco JC, Zedde M, Basso G, Arighi A, Shima A, et al. Spontaneous ARIA-like Events in Cerebral Amyloid Angiopathy–Related Inflammation: A Multicenter Prospective Longitudinal Cohort Study. *Neurology* 2021;97(18):e1809–22.

12. Theodorou A, Palaiodimou L, Safouris A, Kargiotis O, Psychogios K, Kotsali-Peteinelli V, et al. Cerebral Amyloid Angiopathy—Related Inflammation: A Single-Center Experience and a Literature Review. *J Clin Med* 2022;11(22):6731.

13. Auriel E, Charidimou A, Gurol ME, Ni J, Van Etten ES, Martinez-Ramirez S, et al. Validation of Clinikoradiological Criteria for the Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy–Related Inflammation. *JAMA Neurol* 2016;73(2):197.

14. Moussaddy A, Levy A, Strbian D, Sundararajan S, Berthelet F, Lanthier S. Inflammatory Cerebral Amyloid Angiopathy, Amyloid- β –Related Angiitis, and Primary Angiitis of the Central Nervous System: Similarities and Differences. *Stroke [Internet]* 2015 [cited 2025 Jan 7];46(9). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.115.010024>

15. Grangeon L, Boulouis G, Capron J, Bala F, Renard D, Raposo N, et al. Cerebral Amyloid Angiopathy–Related Inflammation and Biopsy-Positive Primary Angiitis of the CNS: A Comparative Study. *Neurology* 2024;103(2):e209548.

16. Salvarani C, Hunder GG, Morris JM, Brown RD. Comparison with CAA without

inflammation and primary CNS vasculitis. 2013;

17. Chu S, Xu F, Su Y, Chen H, Cheng X. Cerebral Amyloid Angiopathy (CAA)-Related Inflammation: Comparison of Inflammatory CAA and Amyloid- β -Related Angiitis. *J Alzheimers Dis* 2016;51(2):525–32.
18. 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):257–67.
19. Coulette S, Renard D, Lehmann S, Raposo N, Arquizan C, Charif M, et al. A Clinico-Radiological Study of Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Inflammation. *Cerebrovasc Dis* 2019;48(1–2):38–44.
20. Lersy F, Boulouis G, Clément O, Desal H, Anxionnat R, Berge J, et al. Consensus Guidelines of the French Society of Neuroradiology (SFNR) on the use of Gadolinium-Based Contrast agents (GBCAs) and related MRI protocols in Neuroradiology. *J Neuroradiol* 2020;47(6):441–9.
21. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol* 2013;12(8):822–38.
22. Theodorou A, Palaiodimou L, Malhotra K, Zompola C, Katsanos AH, Shoamanesh A, et al. Clinical, Neuroimaging, and Genetic Markers in Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Inflammation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2023;54(1):178–88.
23. De Boysson H, Zuber M, Naggara O, Neau JP, Gray F, Bousser MG, et al. Primary Angiitis of the Central Nervous System: Description of the First Fifty-Two Adults Enrolled in the French Cohort of Patients With Primary Vasculitis of the Central Nervous System: Findings in a French Cohort of Patients With PACNS. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(5):1315–2

24. Martucci M, Sarria S, Toledo M, Coscojuela P, Vert C, Siurana S, et al. Cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: imaging findings and clinical outcome. *Neuroradiology* 2014;56(4):283–9.
25. Gregoire SM, Chaudhary UJ, Brown MM, Yousry TA, Kallis C, Jäger HR, et al. The Microbleed Anatomical Rating Scale (MARS): Reliability of a tool to map brain microbleeds. *Neurology* 2009;73(21):1759–66.
26. Agarwal S. The role of susceptibility-weighted imaging & contrast-enhanced MRI in the diagnosis of primary CNS vasculitis: a large case series. *Sci Rep* 2024;
27. Boulouis G, de Boysson H, Zuber M, Guillevin L, Meary E, Costalat V, et al. Primary Angiitis of the Central Nervous System: Magnetic Resonance Imaging Spectrum of Parenchymal, Meningeal, and Vascular Lesions at Baseline. 2017;
28. Thaler C, Kaufmann-Bühler AK, Gansukh T, Gansukh A, Schuster S, Bachmann H, et al. Neuroradiologic Characteristics of Primary Angiitis of the Central Nervous System According to the Affected Vessel Size. *Clin Neuroradiol* 2019;29(1):37–44.
29. Beuker C, Strunk D, Rawal R, Schmidt-Pogoda A, Werring N, Milles L, et al. Primary Angiitis of the CNS. 2021;
30. Salvarani C, Brown RD, Christianson T, Miller DV, Giannini C, Huston J, et al. An Update of the Mayo Clinic Cohort of Patients With Adult Primary Central Nervous System Vasculitis: Description of 163 Patients. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(21):e738.
31. Salvarani C, Brown RD, Calamia KT, Christianson TJH, Weigand SD, Miller DV, et al. Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients. *Ann Neurol* 2007;62(5):442–51.
32. Raghavan P, Looby S, Bourne TD, Wintermark M. Cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: A potentially reversible cause of dementia with characteristic imaging

findings. J Neuroradiol 2016;43(1):11–7.

33. Bravo GÁ, Cirera LS, Torrentà LR. Clinical and radiological features of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. Neurol Sci 2021;42(12):5353–8.

34. Renard D, Tatu L, Collombier L, Wacongne A, Ayrignac X, Charif M, et al. Cerebral Amyloid Angiopathy and Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Inflammation: Comparison of Hemorrhagic and DWI MRI Features. J Alzheimers Dis 2018;64(4):1113–21.

35. Renard D, Collombier L, Demattei C, Wacongne A, Charif M, Ayrignac X, et al. Cerebrospinal Fluid, MRI, and Florbetaben-PET in Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Inflammation. J Alzheimers Dis 2018;61(3):1107–17.

36. Charidimou A, Boulouis G, Frosch MP, Baron JC, Pasi M, Albuchoer JF, et al. The Boston criteria version 2.0 for cerebral amyloid angiopathy: a multicentre, retrospective, MRI–neuropathology diagnostic accuracy study. Lancet Neurol 2022;21(8):714–25.

37. Babin M, Golse M, Khaterchi M, Bapst B, Ancelet C, Nasser G, et al. Perivascular enhancement pattern: Identification, diagnostic spectrum and practical approach – A pictorial review. J Neuroradiol 2025;52(2):101242.

38. Guo A, Zhang Z, Dong G, Su L, Gao C, Zhang M, et al. Cortical Microhemorrhage Presentation of Small Vessel Primary Angiitis of the Central Nervous System. Ann Neurol 2024;96(1):194–203.

39. Shams S, Martola J, Cavallin L, Granberg T, Shams M, Aspelin P, 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):1089–95.

40. Hodel J, Rodallec M, Gerber S, Blanc R, Maraval A, Caron 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.

41. Dudley A, Sweeney K, Looby S, Farrell M, McGovern E. Teaching NeuroImage: Cerebral Amyloid Angiopathy–Related Inflammation: An Interesting Evolution of Imaging Findings. *Neurology* 2022;99(5):216–7.
42. Panteleienko L, Banerjee G, Mallon DH, Harvey V, Oliver R, Hotton G, et al. Sulcal Hyperintensity as an Early Imaging Finding in Cerebral Amyloid Angiopathy–Related Inflammation. *Neurology* 2024;103(12):e210084.
43. Shang T, Sguigna PV, Pinho MC, Moore W, Jones E, Subramanian S, et al. Microenhancement as a Biomarker for Cerebral Microbleed in Inflammatory Cerebral Amyloid Angiopathy: Insights From 3D T1 Black-Blood MR Imaging. *Neurology* 2025;104(2):e210258.
44. Lu P, Cui L, Zhang L, Wang H, Yin L, Tian D, et al. Magnetic resonance spectroscopy for discriminating primary angiitis of the central nervous system from gliomas and lymphomas. *Acta Neurol Belg* [Internet] 2025 [cited 2025 Feb 23];Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s13760-025-02744-9>
45. Kharal GA, Ibrikji SE, Farag YM, Shoskes A, Kiczek MP, Sheth R, et al. Predictive Value of Clinical, CSF and Vessel Wall MRI Variables in Diagnosing Primary Angiitis of the CNS. *Neurol Clin Pract* 2024;14(4):e200321.

Les figures 3 à 11 ont été constituées à partir des imageries issues de la cohorte multicentrique ayant permis la réalisation de ce travail. La référence des patients est indiquée en légende.

Vu, le Directeur de Thèse

Pr Grégoire BOULOUIS
Service de Radiologie Neuroradiologie
Hôpital Bretonneau - CHRU de Tours
RPPS10100662177


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

DULAURENT Aurélien

60 pages – 4 tableaux – 11 figures

Résumé : Similitudes à l'imagerie entre les formes inflammatoires d'angiopathie amyloïde et l'angéite cérébrale primitive : étude des patterns de rehaussement parenchymateux

OBJECTIF :

Étude des patterns de rehaussement parenchymateux non ischémique à l'IRM chez des patients avec diagnostic d'angiopathie amyloïde inflammatoire (CAA-RI) ou d'angéite cérébrale primitive (BP-PACNS), deux vascularites cérébrales présentant des caractéristiques proches en imagerie.

PATIENTS ET METHODES :

Sur une cohorte de 98 patients avec diagnostic de CAA-RI et 55 avec diagnostic histologique de BP-PACNS, 36 patients présentant un rehaussement parenchymateux non ischémique à l'IRM ont été inclus pour analyse. Les données cliniques étaient disponibles pour 35 patients.

Plusieurs patterns de rehaussement parenchymateux sur un trajet microvasculaire ont été définis : ponctué-curvilinéaire, nodulaire, tigré, en mottes-à centre non rehaussé.

Deux radiologues ont rapporté de manière indépendante la présence de ces rehaussements et leur nombre, leur distribution et leur colocalisation avec des microsaignements ou des hypersignaux de la substance blanche, le caractère pseudo-tumoral.

RESULTATS :

Sur les 36 patients inclus dans l'analyse, 24 (67%) présentaient un rehaussement en mottes-à centre non rehaussé, 21 (58%) un rehaussement ponctué-curvilinéaire, 20 (56%) un rehaussement nodulaire et 16 (44%) un rehaussement tigré. 29 (93%) présentaient une colocalisation avec des hypersignaux de la substance blanche.

Il existe une association statistique entre le rehaussement en mottes-à centre non rehaussé et le diagnostic de BP-PACNS, avec une corrélation inter-observateur parfaite. Les autres patterns de rehaussement ne présentent pas d'association statistiquement significative avec l'un ou l'autre des diagnostics.

CONCLUSION :

Le rehaussement parenchymateux en mottes-à centre non rehaussé est un biomarqueur associé à la BP-PACNS. Cette étude apporte des informations supplémentaires permettant le diagnostic différentiel entre CAA-RI et SV-PACNS, deux pathologies présentant des caractéristiques proches en imagerie, dans l'objectif d'améliorer la prise en charge et le pronostic de ces patients, tout en limitant la iatrogénie.

Mots clés : vascularite cérébrale – angéite cérébrale primitive – angiopathie amyloïde inflammatoire – rehaussement parenchymateux – IRM - microvasculaire

Jury :

Président du Jury :	Professeur Jean-Philippe COTTIER
Directeur de thèse :	Professeur Grégoire BOULOUIS
Membres du Jury :	Docteur Stanislas HETIER
	Docteur Valentin LEFEVRE

Date de soutenance : 02/05/2025