

Tableaux cliniques: diagnostic et prise en charge

Angiopathie amyloïde: une nouvelle épidémie?

L'angiopathie amyloïde, dont le taux de prévalence augmente avec l'âge, se présente asymptomatiquement mais peut également être associée avec des troubles cognitifs. Les différentes présentations cliniques, les critères diagnostiques et les options thérapeutiques font l'objet de cet article.

Décrite en 1909 par Gustav Oppenheim, l'angiopathie amyloïde (AA) est une entité qui arrive sur le devant de la scène avec le vieillissement de la population et sa redéfinition sur la base de l'imagerie IRM. La prévalence de l'angiopathie amyloïde augmente avec l'âge. A 90 ans, 50% de la population en présente, de façon asymptomatique, ou avec des troubles cognitifs en association. Dans la maladie d'Alzheimer (MA), l'AA est présente chez 80–90% des cas. Comme pour la MA, l'allèle epsilon 4 de l'APOE est un facteur de risque, mais la gravité et une occurrence plus précoce sont par ailleurs liées à l'allèle epsilon 2. En outre, une nouvelle forme inflammatoire subaiguë est de plus en plus reconnue et en train de se définir.

Présentations cliniques

Les hématomes lobaires sont la présentation classique (71%), avec effraction dans les ventricules et/ou les espaces sous-arachnoïdiens, parfois multiples et récurrents. Evoqués devant un hématome non hypertensif chez un patient de plus de 50 ans, ils représentent 20% des hématomes intracérébraux et se distinguent des hématomes hypertensifs, qui prennent naissance dans les noyaux gris ou la fosse postérieure, par leur localisation plus superficielle et par une topographie lobaire avec effraction corticale ou ventriculaire. Ces hématomes sont à haut risque de mortalité. Une réduction de la tension artérielle a montré un effet protecteur contre les hémorragies, mais son effet sur la progression des troubles cognitifs et vasculaires reste à étudier (1).

La forme sporadique de l'angiopathie amyloïde est de mieux en mieux reconnue grâce aux séquences IRM en pondération T2* (écho de gradient, susceptibility weighted images, SWI). Cette séquence révèle de multiples images d'hémorragies punctiformes (microbleeds 50%) hors de noyaux gris ou parfois une hémorragie sous-arachnoïdienne corticale non anévrismale, focalisée sans histoire de chute ou traumatisme, laissant une sidérose corticale (60%) ou sous-corticale dont le risque de future hémorragie lobaire ne dépend pas de la taille de l'hémorragie ni de la charge en microbleeds, mais a une association avec les allèles e2 et e4 de l'apolipoprotéine E. Les microbleeds corticaux ou microhémorragies sont présents chez 20–30% des patients avec une maladie d'Alzheimer, (80% avec une IRM 7 T) et favorisent l'occurrence d'hématomes lobaires, alors qu'on en rencontre 5–6% dans la population normale (6). Des lésions de la substance blanche plus ou moins diffuses, avec une prépondérance postérieure, sont souvent associées à l'angiopathie amyloïde, avec des micro-infarctus corticaux, probablement en relation avec une hypoperfusion ou une occlusion de



Pr Joseph Ghika
Lausanne, Sion



Dr Frédéric Assal
Lausanne, Genève



Pr Jean-François Demonet
Lausanne

petits vaisseaux. La démence ne survient que tardivement et après de multiples accidents vasculaires en général, chez 75% au stade sévère, réalisant un tableau particulier du spectre du trouble cognitif vasculaire (VCI) avec un tableau de lésions multiples. Une forme de démence rapidement progressive réversible par traitement d'immunoglobuline intra-veineuse (IVIG) a été décrite dans la forme inflammatoire.

Bête noire des thrombolyse pour AVC par sa complication potentielle en hématomes multiples souvent fatals, elle a étendu également son champ parmi les « AIT » de la personne âgée, sous la forme d'« amyloid spells ». Ces épisodes peuvent mimer un AIT (paresthésies focalisées itératives, déficit moteur ou ataxie transitoire, trouble du langage, diplopie, amaurose transitoire...), une crise épileptique ou une aura migraineuse) et sont souvent récurrents. La patho_génie est soit une « spreading dépression » comme dans la migraine, déclenchée par l'effet irritant de l'hémosidéridine, une micro-occlusion ou un spasme micro-vasculaire, plus rarement une crise épileptique partielle avec un phénomène de Todd. La présence à l'imagerie d'une hémorragie sous-arachnoïdienne focale, d'un foyer d'hémosidéridine, de microbleeds ou d'un ancien hématome voire d'une leuco-encéphalopathie doit faire penser au diagnostic (2).

Une forme plus rare dite inflammatoire se manifeste par des troubles cognitifs rapidement progressifs (50%), des crises d'épilepsie (40%), des céphalées (40%), une leuco-encéphalopathie subaiguë généralement asymétrique avec signal T2 hyper-intense de la substance blanche et parfois du cortex, lobaire, suggérant un oedème, asymétrique pouvant faire errer l'interprétation en faveur d'une tumeur gliale ou une vasculite. La pathologie révèle une réaction inflammatoire péri-vasculaire à cellules géantes liée à l'amyloïde, résultant de l'activité de monocytes/macrophages. Le génotype apoe4/e4 est fortement lié à cette présentation (77% vs 5%). Les tableaux cliniques peuvent être monophasiques ou récurrents (3). La forme inflammatoire d'angiopathie amyloïde se traite avec des corticoïdes ou les IVIG, l'effet d'autres agents immunosuppresseurs étant encore à l'étude. Une variante de cette présentation est ren-

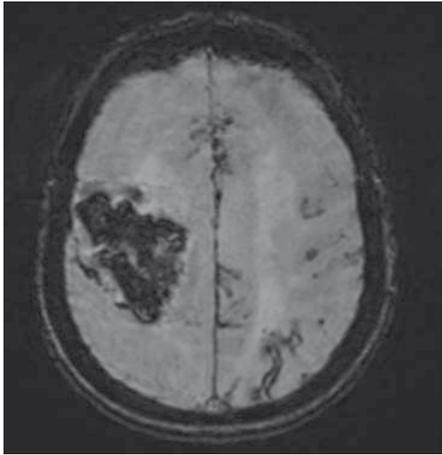


Fig. 1: Hématome lobaire pariétal droit, microbleeds bilatéraux

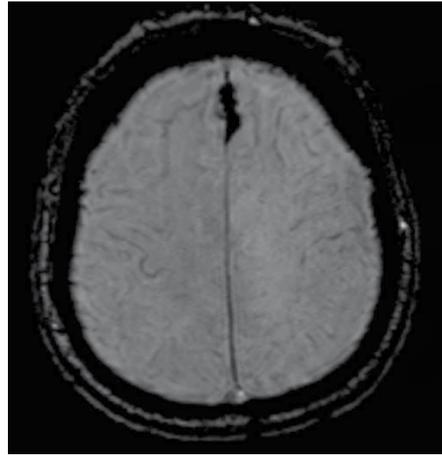


Fig. 2: Hémosidérine corticale inter-hémisphérique (hémorragie sous-arachnoïdienne focale)

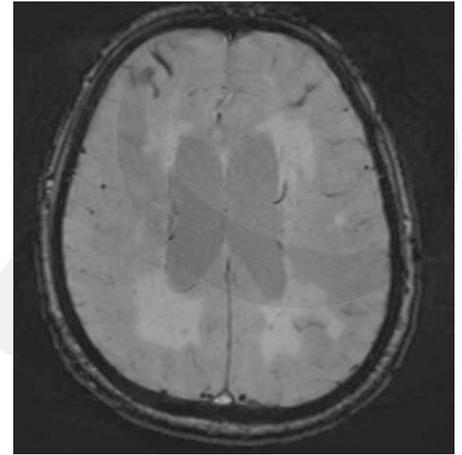


Fig. 3: Leuco-encéphalopathie diffuse et microbleeds

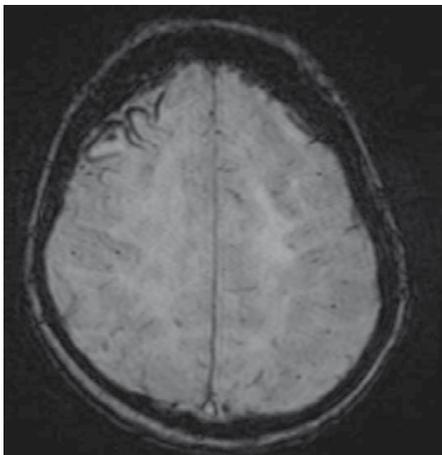


Fig. 4: Foyers d'hémosidérine corticale

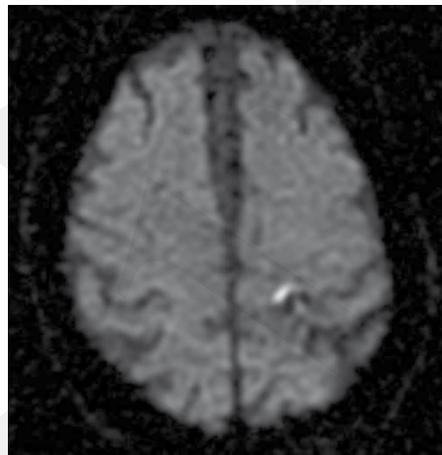


Fig. 5: Amyloid spell: AIT moteur sur lésions micro-ischémiques avec dépôt d'hémosidérine

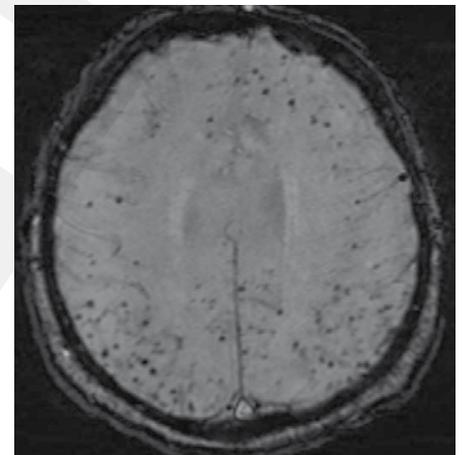


Fig. 6: Microbleeds diffus

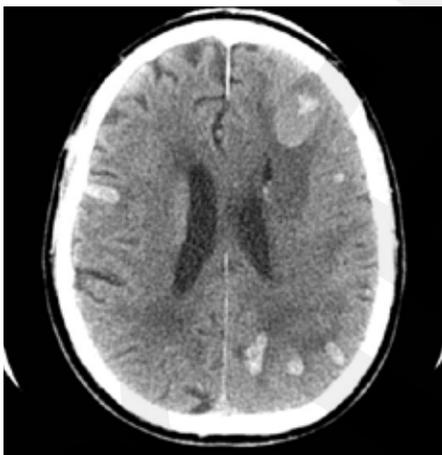


Fig. 7: Complication hémorragique d'une thrombolyse

contrée dans les essais cliniques de la maladie d'Alzheimer avec immunisation contre la protéine amyloïde beta.

Les variantes familiales sont décrites avec des mutations des gènes APP (Dutch, Italian, Arctic, Flemish), Cystatin C (Icelandic), Abri/ADan, Transthyretin (ATTR), Gelsolin et Prion (PrP). Ce sont des formes familiales rares avec hémorragies et démence progressive. Une forme associée à une gammopathie monoclonale est aussi décrite (4).

Critères diagnostiques de l'angiopathie amyloïde (Classification de Boston)

Angiopathie amyloïde définitive: examen neuropathologique post mortem révélant des hémorragies lobaires, corticales, des hémorragies cortico-sous-corticales et une angiopathie amyloïde vasculaire sévère. Pas d'autre diagnostic alternatif.

Probable avec pathologie en faveur: données cliniques et hématome évacué ou biopsie corticale d'un hématome lobaire, cortical ou sous-cortical, un certain degré d'angiopathie amyloïde dans la biopsie. Pas d'autre diagnostic alternatif.

Probable: données cliniques, IRM ou CT avec hémorragies multiples corticales, cortico-sous-corticales (cervelet admis), ou hémorragie unique corticale, sous-corticale, focale, sidérose disséminée, âge de > 55 ans, pas d'autre cause à l'origine du tableau.

Possible: données cliniques, IRM et CT démontrant une hémorragie lobaire corticale, cortico-sous-corticale, focale ou une sidérose superficielle disséminée, âge > 55 ans, pas d'autre cause à l'origine du tableau.

Neuropathologie

Sur le plan de la neuropathologie, l'angiopathie amyloïde est observée dans les artères de petit et de moyen calibre, les artérioles et les capillaires (des leptoméniges et du cortex essentiellement ou du cervelet), d'abord dans la membrane basale externe et le tissu

adjacent, puis la média avant d'oblitérer avec une dégénérescence hyaline et des dilatations micro-anévrismales le vaisseau concerné. Elle épargne les noyaux gris, le tronc cérébral et la substance blanche profonde où se trouvent les lésions micro-angiopathiques hypertensives. Les dépôts d'amyloïde Abeta 40 provoquent une nécrose fibrinoïde, des micro-saignements concentriques positifs à la coloration au rouge Congo qui fragilisent ainsi les parois des vaisseaux, surtout à leur bifurcation et dans leur partie distale, ou provoquent des micro-dilatations anévrismales voire une division concentrique en double lumière des vaisseaux corticaux et leptoméningés. Des formes familiales rares sont rapportées, à début plus précoce avec des hématomes multiples. Le peptide Abeta 40 ne s'aggrègeant pas aussi facilement que l'Abeta 42 de la maladie d'Alzheimer (qui se dépose dans les plaques amyloïdes intratissulaires synaptiques), celle-là est transportée dans les vaisseaux. De distribution segmentaire et « patchy », elle se répartit généralement selon une topographie lobaire à prédominance postérieure.

Neuroimagerie (Figures 1 à 7)

Si le CT montre les hémorragies d'une certaine taille et une leuco-encéphalopathie sévère, seule l'IRM en pondération T2* ou SWI démontrant les microbleeds et la sidérose corticale est l'examen de choix. Le PET avec ligand amyloïde marqué (PiB) démontre les dépôts occipitaux.

Le liquide céphalo-rachidien peut démontrer une diminution des taux d'Abeta 40 et Abeta 42, avec une augmentation des taux de Tau total et Phosphotau.

Traitement

Aucun traitement préventif n'est actuellement disponible dans cette pathologie. L'anticoagulation par warfarine ou les nouveaux anticoagulants est contre-indiquée en présence d'une angiopathie amyloïde, rendant ces patients à risque d'AVC embolique en présence d'une FA, les antiagrégants augmentent aussi le risque d'hémorragie et sont en principe aussi contre-indiqués (5). Les formes inflammatoires peuvent répondre aux IVIG ou aux corticoïdes (7).

Pr Joseph Ghika^{1, 2}

Dr Frédéric Assal^{1, 3}

Pr Jean-François Demonet¹

¹ Centre Leenaards de la Mémoire
Centre hospitalier universitaire vaudois
Mont-Paisible 16, 1011 Lausanne

² Service de Neurologie, Hôpital du Valais
Avenue du Grand-Champsec 80, 1950 Sion

³ Neuropsychologie, Service de Neurologie,
Hôpitaux universitaires de Genève
Rue Gabrielle Perret-Gentil 4, 1205 Genève

Messages à retenir

- ◆ Présent chez 50% des patients à 90 ans.
- ◆ Microbleeds visibles sur des séquences IRM T2* (de susceptibility weighted images, SWI)
- ◆ Contreindication à l'antiagrégation et l'anticoagulation Pseudo-AIT ("amyloid spells")
- ◆ Risque d'hémorragie en cas de thrombolyse
- ◆ Principale cause d'hématome lobaire de la personne âgée.

Références:

1. Brunot S et al. Transient ischaemic attack mimics revealing focal subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2010;30:597-601
2. Charimidou A et al. Amyloid "spells" trouble. *Lancet* 2012;380(9853):1620
3. Eng JA et al. Clinical manifestations of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Ann Neurol* 2004;55:250-6
4. Greenberg SM. The clinical spectrum of cerebral amyloid angiopathy: presentations without lobar hemorrhage. *Neurology* 1993;43:2073-9
5. Mc Carrib MO, Nicoll JAR. Cerebral amyloid angiopathy and thrombolysis related intracerebral hemorrhage. *Lancet Neurol* 2004;3:484-92
6. Roch JA et al. Transient neurological symptoms related to cerebral amyloid angiopathy: usefulness of T2*-weighted images. *Stroke* 2012;43:2324-30
7. Yamada M. Cerebral amyloid angiopathy: emerging concepts. *J Stroke* 2015;17(1):17-30