

A LA FRONTIERE ENTRE LA PATHOLOGIE CEREBROVASCULAIRE ET NEURODEGENERATIVE : UN CAS D'ANGIOPATHIE AMYLOÏDE CERVEALE

Travail de fin d'études
présenté par Léa Wagner
(s185411) en vue de
l'obtention du grade
académique de Médecin

Année académique 2023-2024

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	2
ABSTRACT	2
INTRODUCTION	3
PRÉSENTATION DU CAS	4
DISCUSSION	5
Le diagnostic d'angiopathie amyloïde cérébrale en pratique clinique	5
Autres biomarqueurs et aspects génétiques	6
Interactions avec la maladie d'Alzheimer	6
CONCLUSION	7
BIBLIOGRAPHIE	8
LISTE DES ANNEXES	10
ANNEXES	11

RÉSUMÉ

L'angiopathie amyloïde cérébrale est une pathologie cérébrovasculaire responsable d'hémorragies intracrâniennes et de troubles cognitifs, essentiellement chez le sujet âgé, et coexistant fréquemment avec une maladie d'Alzheimer.

Le cas décrit est celui d'une patiente d'âge moyen d'abord hospitalisée pour des troubles sensitifs transitoires imputables à une hémorragie sous-arachnoïdienne aiguë puis suivie en neurologie pour une dégradation cognitive lentement évolutive. Un diagnostic d'angiopathie amyloïde cérébrale probable a été posé, en conformité avec les critères de Boston 2.0, à partir des données cliniques et d'imagerie. De façon notable, l'analyse du liquide céphalo-rachidien révèle une altération des biomarqueurs amyloïdes évocatrice d'une maladie d'Alzheimer.

Après un exposé des présentations cliniques de l'angiopathie amyloïde cérébrale, les biomarqueurs en imagerie par résonance magnétique seront décrits et mis en lien avec leur corrélat pathologique. L'intérêt et les limites de l'étude des biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien à visée diagnostique seront explicités. La recherche d'une forme héréditaire, présagée par la survenue précoce des symptômes chez la patiente, sera ensuite abordée. Enfin, l'association de cette pathologie avec la maladie d'Alzheimer ainsi que les considérations thérapeutiques qui en découlent seront discutées.

ABSTRACT

Cerebral amyloid angiopathy is a small vessel disease involved in intracerebral haemorrhage and cognitive decline, typically in elderly patients. It often overlaps with Alzheimer's disease.

The presented case describes the clinical course of a middle-aged woman who was hospitalised following transient focal sensory symptoms due to an acute subarachnoid haemorrhage. During her follow-up, she developed a slowly progressive cognitive impairment. She was then diagnosed with a probable cerebral amyloid angiopathy based on the Boston criteria 2.0. Additionally, biomarkers of the cerebrospinal fluid analysis showed a pattern suggestive of Alzheimer's disease.

After a review of the clinical presentations of cerebral amyloid angiopathy, magnetic resonance imaging biomarkers and their associated pathological findings will be discussed. The advantages and shortcomings of cerebrospinal fluid biomarkers analysis will then be examined. Given the young age at onset, genetic testing for a familial form will also be considered. Lastly, the interplay between cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer's disease, along with its therapeutical implications, will be analysed.

Mots-clés : angiopathie amyloïde cérébrale, maladie d'Alzheimer, β -amyloïde, hémorragie intracrânienne, troubles cognitifs, hémosidérose.

INTRODUCTION

L'angiopathie amyloïde cérébrale (AAC) est une pathologie cérébrovasculaire caractérisée par des dépôts de peptide β -amyloïde ($A\beta$) dans la paroi des vaisseaux corticaux et leptoméningés (1). La co-occurrence avec la maladie d'Alzheimer est fréquente et augmente avec la sévérité de celle-ci (2). La physiopathologie, imparfaitement comprise à l'heure actuelle, semble mettre en jeu un défaut d'élimination protéique résultant d'une altération du drainage périvasculaire. En conséquence, différents peptides, notamment l' $A\beta$ clivé en position 40 ($A\beta_{40}$), stagnent dans l'espace périvasculaire, ce qui favorise leur agrégation et leur accumulation au sein de la paroi des vaisseaux de petit calibre. Ces dépôts engendrent une dysfonction endothéliale, une production de cytokines pro-inflammatoires et une rupture de la barrière hémato-encéphalique. Un cercle vicieux se forme dès lors que ces lésions vasculaires facilitent elles-mêmes l'accumulation intra-pariétale de peptides (Annexe 2) (3). Ce modèle, qui n'est pas dénué de ressemblance avec la dysfonction de l'unité neurovasculaire décrite dans la maladie d'Alzheimer (4), souligne le chevauchement possible entre ces deux pathologies.

L'AAC peut être asymptomatique ou se présenter sous la forme d'hémorragies cérébrales essentiellement lobaires, de troubles neurologiques transitoires sensitifs ou moteurs, ou de troubles cognitifs caractérisés par une dégradation des fonctions exécutives et une mémoire épisodique relativement préservée (3, 5). Ces différentes formes peuvent coexister chez un même patient. Toutes choses égales par ailleurs, le profil cognitif peut être panaché de déficits exécutifs et mnésiques en cas de coexistence d'un Alzheimer débutant.

L'AAC est considérée comme une pathologie fréquente du sujet âgé. Les séries autopsiques rapportent une prévalence comprise entre 55 et 60 % chez les patients déments et entre 28 et 38 % chez les non-déments de plus de 80 ans (6).

Le diagnostic de certitude repose exclusivement sur l'autopsie et la majorité des AAC passent inaperçues du vivant du patient. Le diagnostic ante-mortem fait appel aux critères de Boston 2.0 (Annexe 3) qui intègrent des éléments cliniques, d'imagerie et neuropathologiques (7). La caractérisation d'un profil spécifique de biomarqueurs dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) est un sujet de recherche active. En l'absence de traitement étiologique disponible, la prise en charge se base sur la prévention et le traitement des hémorragies cérébrales. Les troubles cognitifs ne répondent pas aux traitements de la maladie d'Alzheimer. De surcroît, la présence d'une AAC est une contre-indication à l'instauration d'un traitement par anticorps monoclonal anti- $A\beta$ (8).

Enfin, il convient d'envisager l'hypothèse d'une forme héréditaire telle que l'hémorragie cérébrale héréditaire avec amylose type néerlandais (HCHWA type néerlandais) chez les sujets plus jeunes, auquel cas la recherche de la mutation sur le gène de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP) et un conseil génétique sont à proposer (9).

PRÉSENTATION DU CAS

Le cas rapporté est celui d'une femme de 59 ans hospitalisée pour des troubles sensitifs brachio-céphaliques gauches transitoires accompagnés de dysarthrie durant dix minutes. Ses antécédents ne comprennent alors qu'une néoplasie mammaire. Pendant les mois précédents, la patiente a présenté des céphalées temporales droites, brèves et spontanément résolutive. Les bilans biologique, cardiovasculaire, auto-immun, artériographique ainsi que les sérologies infectieuses et la ponction lombaire n'ont démontré aucune anomalie. Tout au plus, l'EEG a permis de constater des signes de souffrance intéressant les dérivations fronto-temporales de l'hémisphère droit. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale a décelé une hémorragie sous-arachnoïdienne aiguë du sillon central droit et une hémosidérose corticale pariéto-temporale droite (Annexe 4). En outre, l'IRM du rachis *in toto* n'a pas apporté d'argument en faveur d'un défaut dural pouvant expliquer l'hémosidérose. A la lumière de ces éléments, un diagnostic d'hémorragie sous-arachnoïdienne idiopathique a été posé et un traitement par nimodipine en schéma dégressif a été instauré.

Cet épisode a justifié un suivi en consultation de neurologie de même qu'un contrôle des lésions par IRM. Lors du suivi, la patiente a présenté progressivement des plaintes touchant plusieurs domaines cognitifs. En effet, les tests cognitifs et le bilan neuropsychologique ont mis en exergue des déficits de la sphère attentionnelle, de la mémoire épisodique dès l'encodage, des fonctions exécutives, des domaines visuo-constructifs et visuo-spatiaux, des praxies abstraites ainsi que de l'accès lexicosémantique. Concernant le suivi d'imagerie par IRM cérébrale, un premier examen à distance de l'hémorragie sous-arachnoïdienne démontrait une hémosidérose corticale fronto-pariéto-temporale droite et occipitale gauche associée à de rares microsaignements sous-corticaux fronto-pariétaux droits. Une deuxième IRM réalisée après un an ne montrait pas de progression. Cependant, un nouvel examen réalisé après trois ans et dans un contexte d'aggravation des déficits cognitifs a dévoilé l'apparition d'une nouvelle hémorragie sous-arachnoïdienne d'aspect aigu du sillon pré-central gauche ainsi qu'une nette accentuation de l'hémosidérose corticale centrale et pariéto-temporale gauche. La séquence d'inversion-récupération avec atténuation des fluides (FLAIR) révélait quant à elle des lésions hyperintenses de la substance blanche du carrefour postérieur droit, de la couronne rayonnante gauche et des lésions en hypersignal des carrefours postérieurs en séquence temps de vol (Annexe 5). Ces découvertes font écho à l'évolution des troubles cognitifs, qui se sont accentués durant plusieurs années jusqu'à altérer l'insertion professionnelle et la vie quotidienne de la patiente, perturbant notamment l'habillage, l'utilisation d'objets de la vie courante et l'organisation des journées. Cette altération cognitive multidimensionnelle couplée à des lésions IRM évocatrices d'une AAC ont motivé la réalisation d'une ponction lombaire. Le profil de biomarqueurs est caractérisé par une augmentation de la concentration en protéine tau totale à 608 pg/mL, de sa forme phosphorylée en position 181 à

98,5 pg/mL, une concentration en β -amyloïde 42 (A β 42) diminuée à 293 pg/mL et un rapport A β 42/40 diminué à 0,045 ; de tels résultats étant suggestifs d'une maladie d'Alzheimer.

DISCUSSION

Le diagnostic d'angiopathie amyloïde cérébrale en pratique clinique

Les critères de Boston modifiés, révisés en 2022, constituent la pierre angulaire du diagnostic *in vivo*. Dans un premier temps, une AAC doit être suspectée en présence d'une hémorragie intracérébrale lobaire spontanée, de troubles neurologiques focaux transitoires ou de troubles cognitifs principalement exécutifs chez un sujet âgé de plus de 50 ans (7). Les troubles neurologiques focaux sont d'une durée brève, habituellement inférieure à 30 minutes, et se traduisent par des phénomènes positifs tels que des paresthésies chéiro-orales ou négatifs sous la forme de parésie ou de dysarthrie (5, 10). Ces symptômes peuvent être ardues à distinguer d'un accident ischémique transitoire, d'une aura migraineuse ou d'une crise d'épilepsie. Ils sont étroitement liés à la présence d'une hémorragie sous-arachnoïdienne de la convexité ainsi que d'une hémosidérose corticale, suggérant un mécanisme irritatif procédant d'un saignement superficiel (11).

Dans un second temps, l'IRM permet d'identifier des lésions caractéristiques de l'AAC, à savoir une hémorragie intracérébrale lobaire, une hémorragie sous-arachnoïdienne de la convexité, des microsaignements, une hémosidérose corticale superficielle ou encore des anomalies de la substance blanche (7). Les microsaignements (traduction maladroite de l'anglais, « *microbleeds* ») sont des lésions hypointenses punctiformes visibles en séquence T2* écho de gradient et de susceptibilité magnétique. Plutôt que de saignements actifs, il s'agit d'une accumulation focale de produits de dégradation de l'hémosidérine, riche en fer paramagnétique, en lien avec des hémorragies microscopiques antérieures. Dans l'AAC, la localisation est classiquement supra-tentorielle, lobaire, et dans les régions postérieures, notamment occipitales (12). L'hémosidérose corticale superficielle, également observée comme un hyposignal sur les deux séquences sus-citées, correspond à des dépôts sous-piaux d'hémosidérine à la surface d'un ou plusieurs gyri cérébraux (13). Auparavant peu considérée, l'hémosidérose prend une place de plus en plus importante parmi les biomarqueurs IRM de l'AAC (14, 15). Outre ces stigmates d'hémorragie, des hyperintensités de la substance blanche en séquence FLAIR ainsi qu'une dilatation des espaces périvasculaires du centre semi-ovale en pondération T2 constituent des arguments supplémentaires en faveur d'une AAC. Les espaces périvasculaires étant impliqués dans l'élimination de l'A β par le système glymphatique (16), il est envisageable que ce signe en traduise la dysfonction. De façon singulière, le profil de marqueurs IRM du cas présenté est dominé par une importante hémosidérose, d'extension croissante avec le temps. Par contraste, les microsaignements sont rares, tardifs et de localisation atypique.

Autres biomarqueurs et aspects génétiques

L'étude des biomarqueurs du LCR dans l'AAC est en plein essor. Son intérêt réside dans l'identification d'anomalies avant l'apparition des premiers symptômes, tandis que l'IRM et l'anatomopathologie interviennent a posteriori (1, 17). L'AAC se caractérise par une élévation modérée du taux de protéine tau totale et phosphorylée et par une diminution de l'A β 40 et 42. Dans la maladie d'Alzheimer, l'augmentation de la protéine tau est plus marquée et le taux d'A β 40 est comparable à celui des sujets sains (1, 18). Cette différence trouve probablement son origine dans le mécanisme de formation des lésions. Tandis que les plaques amyloïdes de la maladie d'Alzheimer sont surtout constituées d'A β 42, les dépôts dans la paroi des vaisseaux contiennent majoritairement de l'A β 40 (18). La difficulté à établir un profil spécifique de biomarqueurs est due au chevauchement fréquent avec la maladie d'Alzheimer et à la rareté des cohortes comportant des données relatives à l'analyse du LCR (1). Dans le cas rapporté, une discordance semble apparaître entre la clinique et l'analyse des biomarqueurs du LCR. De fait, il ne s'agit pas d'une présentation classique de maladie d'Alzheimer avec un syndrome aphaso-apracto-agnosique suivant des troubles mnésiques mais plutôt d'une apraxie accompagnée de troubles exécutifs et attentionnels plus typiques d'une AAC.

De manière analogue, les études génétiques sont grevées par la possible co-occurrence d'une maladie d'Alzheimer et la faible disponibilité des données puisque les tests génétiques ne sont pas systématiques. Il apparaît néanmoins que le principal facteur de risque génétique de l'AAC sporadique, comme de la maladie d'Alzheimer, est le variant ϵ 4 de l'apolipoprotéine E (ApoE ϵ 4) (19, 20). Si le variant ϵ 2 constitue un facteur protecteur dans la maladie d'Alzheimer, celui-ci est vraisemblablement associé à une charge lésionnelle accrue dans l'AAC. Ceci se traduit par une hémosidérose plus fréquente et plus sévère, un risque accru d'hémorragie intracérébrale et d'hémorragies récurrentes (21). En sus de l'AAC sporadique, il existe de rares formes héréditaires telles que l'HCHWA type néerlandais. Il s'agit d'une AAC pure à transmission autosomale dominante et à pénétrance complète causée par une transversion G à C dans le codon 693 du gène APP (22). Les porteurs de la mutation développent des hémorragies intracérébrales récurrentes et des troubles cognitifs durant la cinquième décennie, soit plus de vingt ans avant la vaste majorité des sujets atteints d'AAC sporadique (9). Dans le cas rapporté, le jeune âge à l'apparition des symptômes et leur évolution rapide augurent une forme héréditaire, justifiant la recherche de mutation sur le gène APP.

Interactions avec la maladie d'Alzheimer

La coexistence d'une AAC et d'une maladie d'Alzheimer s'observe fréquemment (2, 6). Le peptide A β , impliqué dans la pathogénie des deux maladies, apparaît comme un élément central pour comprendre ce phénomène. En effet, les dépôts intravasculaires d'A β 40 de l'AAC compromettent le drainage péri-artériel de différents peptides, y compris l'A β lui-même, et causent une dysfonction vasculaire à

l'origine d'hémorragies et de lésions ischémiques (23). Le déficit d'élimination peut se traduire non seulement par une charge lésionnelle plus élevée dans la paroi des vaisseaux, mais aussi par une accumulation intraparenchymateuse d'Aβ42 sous la forme de plaques amyloïdes. Ce processus est entretenu par la rupture de la barrière hémato-encéphalique et l'inflammation endothéliale engendrées, qui affectent secondairement l'ensemble de l'unité neurovasculaire par des mécanismes partagés avec la maladie d'Alzheimer (3). De plus, des mutations dans le gène APP peuvent déterminer la conformation et le site d'agrégation des peptides Aβ. Selon le site de la mutation, celle-ci peut donc causer une forme génétique d'Alzheimer, d'AAC ou les deux à la fois (23). Ces données suggèrent que la pathologie cérébrovasculaire et la maladie d'Alzheimer forment un continuum marqué par une génétique et des mécanismes partiellement communs.

Cette interaction réciproque n'est pas dépourvue d'implications. L'AAC est mise en cause dans les anomalies IRM observées dans 20 % des cas lors du traitement de la maladie d'Alzheimer par anticorps monoclonaux anti-Aβ (8). Le plus souvent asymptomatiques, ces modifications résultent d'une perte d'intégrité vasculaire consécutive au traitement. Elles s'observent soit comme un œdème vasogénique parenchymateux visible en séquence FLAIR, soit sous une forme hémorragique avec des saignements micro- ou macroscopiques en séquence de susceptibilité magnétique (24). Plusieurs hypothèses mécanistiques sont avancées. D'une part, la mobilisation de l'Aβ des plaques amyloïdes et de la paroi des artérioles accroît transitoirement la pression exercée sur le système de drainage périvasculaire et peut résulter en une importante accumulation intrapariétale d'amyloïde. D'autre part, les anticorps ciblant l'Aβ intravasculaire sont susceptibles d'induire une inflammation et une rupture de la barrière hémato-encéphalique (24). En raison de leur fragilité cérébrovasculaire, les patients avec une AAC démontrée sont exclus des études testant ces molécules, qui leur sont contre-indiquées. Par ailleurs, la présence d'une AAC est synonyme de risque d'hémorragie intracrânienne accru et proscrit l'antiagrégation ou l'anticoagulation au long cours.

CONCLUSION

L'angiopathie amyloïde cérébrale est une cause d'hémorragies intracrâniennes et de déclin cognitif, en étroite relation avec la maladie d'Alzheimer. Le diagnostic *in vivo* s'appuie sur des critères cliniques et d'IRM. En parallèle, les stratégies de détection de la pathologie avant les premiers symptômes se concentrent sur l'étude des biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien. La compréhension des facteurs génétiques et des mécanismes physiopathologiques communs avec la maladie d'Alzheimer ouvrent de nouvelles perspectives pour cette maladie qui demeure sans traitement étiologique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Charidimou A, Friedrich JO, Greenberg SM, Viswanathan A. Core cerebrospinal fluid biomarker profile in cerebral amyloid angiopathy: A meta-analysis. *Neurology*. 2018 Feb 27;90(9):754–62.
2. Brenowitz WD, Nelson PT, Besser LM, Heller KB, Kukull WA. Cerebral amyloid angiopathy and its co-occurrence with Alzheimer's disease and other cerebrovascular neuropathologic changes. *Neurobiol Aging*. 2015 Oct 1;36(10):2702–8.
3. Charidimou A, Boulouis G, Gurol ME, Ayata C, Bacskai BJ, Frosch MP, et al. Emerging concepts in sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Brain*. 2017;140:1829–50.
4. Govindpani K, McNamara LG, Smith NR, Vinnakota C, Waldvogel HJ, Faull RLM, et al. Vascular dysfunction in Alzheimer's disease: A prelude to the pathological process or a consequence of it? *Journal of Clinical Medicine*. 2019 May 10;8(5):651
5. Sharrief A. Diagnosis and Management of Cerebral Small Vessel Disease. *Continuum (Minneapolis)*. 2023 Apr 1;29(2):501-518.
6. Keage HAD, Carare RO, Friedland RP, Ince PG, Love S, Nicoll JA, et al. Population studies of sporadic cerebral amyloid angiopathy and dementia: A systematic review. *BMC Neurol*. 2009 Jan 13;9:3.
7. Charidimou A, Boulouis G, Frosch MP, Baron JC, Pasi M, Albucher JF, et al. The Boston criteria version 2.0 for cerebral amyloid angiopathy: a multicentre, retrospective, MRI–neuropathology diagnostic accuracy study. *Lancet Neurol*. 2022 Aug 1;21(8):714–25.
8. Knopman DS, Hershey L. Implications of the Approval of Lecanemab for Alzheimer Disease Patient Care. *Neurology*. 2023 Oct 3;101(14):610–20.
9. Voigt S, Amlal S, Koemans EA, Rasing I, van Etten ES, van Zwet EW, et al. Spatial and temporal intracerebral hemorrhage patterns in Dutch-type hereditary cerebral amyloid angiopathy. *International Journal of Stroke*. 2022 Aug 1;17(7):793–8.
10. Charidimou A, Peeters A, Fox Z, Gregoire SM, Vandermeeren Y, Laloux P, et al. Spectrum of Transient Focal Neurological Episodes in Cerebral Amyloid Angiopathy Multicentre Magnetic Resonance Imaging Cohort Study and Meta-Analysis. *Stroke*. 2012 Sep;43(9):2324-30.
11. Smith EE, Charidimou A, Ayata C, Werring DJ, Greenberg SM. Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Transient Focal Neurologic Episodes. *Neurology*. 2021 Aug 3;97(5):231–8.
12. Yates PA, Villemagne VL, Ellis KA, Desmond PM, Masters CL, Rowe CC. Cerebral microbleeds: A review of clinical, genetic, and neuroimaging associations. *Front Neurol*. 2014 Jan 6;4:205-18.
13. Charidimou A, Ni J, Martinez-Ramirez S, Vashkevich A, Ayres A, Rosand J, et al. Cortical superficial siderosis in memory clinic patients: Further evidence for underlying cerebral amyloid angiopathy. *Cerebrovascular Diseases*. 2016 Mar 1;41(3–4):156–62.
14. Shoamanesh A, Akoudad S, Himali JJ, Beiser AS, DeCarli C, Seshadri S, et al. Cortical superficial siderosis in the general population: The Framingham Heart and Rotterdam studies. *International Journal of Stroke*. 2021 Oct 1;16(7):798–808.

15. Linn J, Halpin A, Demaerel P, Ruhland J, Giese AD, Dichgans M, et al. Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2010 Apr 27;74(17):1346-50.
16. Raposo N, Planton M, Payoux P, Péran P, Albucher JF, Calviere L, et al. Enlarged perivascular spaces and florbetapir uptake in patients with intracerebral hemorrhage. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019 Oct 1;46(11):2339–47.
17. Van Etten ES, Verbeek MM, van der Grond J, Zielman R, van Rooden S, van Zwet EW, et al. b-Amyloid in CSF Biomarker for preclinical cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2017 Jan 10;88(2):169-176.
18. Verbeek MM, Kremer BPH, Rikkert MO, Van Domburg PHMF, Skehan ME, Greenberg SM. Cerebrospinal fluid amyloid β 40 is decreased in cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol*. 2009 Aug;66(2):245–9.
19. Rannikmäe K, Samarasekera N, Martínez-González NA, Salman RAS, Sudlow CLM. Genetics of cerebral amyloid angiopathy: Systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(8):901–8.
20. Montagne A, Nation DA, Sagare AP, Barisano G, Sweeney MD, Chakhoyan A, et al. APOE4 leads to blood–brain barrier dysfunction predicting cognitive decline. *Nature*. 2020 May 7;581(7806):71–6.
21. Charidimou A, Zonneveld HI, Shams S, Kantarci K, Shoamanesh A, Hilal S, et al. APOE and cortical superficial siderosis in CAA: Meta-analysis and potential mechanisms. *Neurology*. 2019 Jul 23;93(4):358–71.
22. Nahon DM, Ganesh S, van den Hil FE, Freund C, Mummery CL, Orlova V V. Genetic repair of a human induced pluripotent cell line from patient with Dutch-type cerebral amyloid angiopathy. *Stem Cell Res*. 2023 Sep 1;71.
23. Greenberg SM, Bacskaï BJ, Hernandez-Guillamon M, Pruzin J, Sperling R, van Veluw SJ. Cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer disease — one peptide, two pathways. *Nat Rev Neurol*. 2020 Jan;16(1):30-42.
24. Cogswell PM, Barakos JA, Barkhof F, Benzinger TS, Jack CR, Poussaint TY, et al. Amyloid-Related Imaging Abnormalities with Emerging Alzheimer Disease Therapeutics: Detection and Reporting Recommendations for Clinical Practice. *American Journal of Neuroradiology*. 2022 Sep;43(9):E19–35.

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Liste des abréviations	11
Annexe 2 : Physiopathologie de l'angiopathie amyloïde cérébrale	12
Annexe 3 : Critères de Boston modifiés 2.0	13
Annexe 4 : IRM cérébrale lors de l'épisode inaugural	15
Annexe 5 : IRM cérébrale après trois ans de suivi	16

ANNEXES

Annexe 1 : Liste des abréviations

AAC : angiopathie amyloïde cérébrale

A β : β -amyloïde

A β 40 : β -amyloïde clivé en position 40

A β 42 : β -amyloïde clivé en position 42

ApoE ϵ 4 : variant ϵ 4 de l'apolipoprotéine E

APP : protéine précurseur de l'amyloïde

FLAIR : inversion-récupération avec atténuation des fluides

HCHWA type néerlandais : hémorragie cérébrale héréditaire avec amylose type néerlandais

IRM : imagerie par résonance magnétique

LCR : liquide céphalo-rachidien

Annexe 2 : Physiopathologie de l'angiopathie amyloïde cérébrale

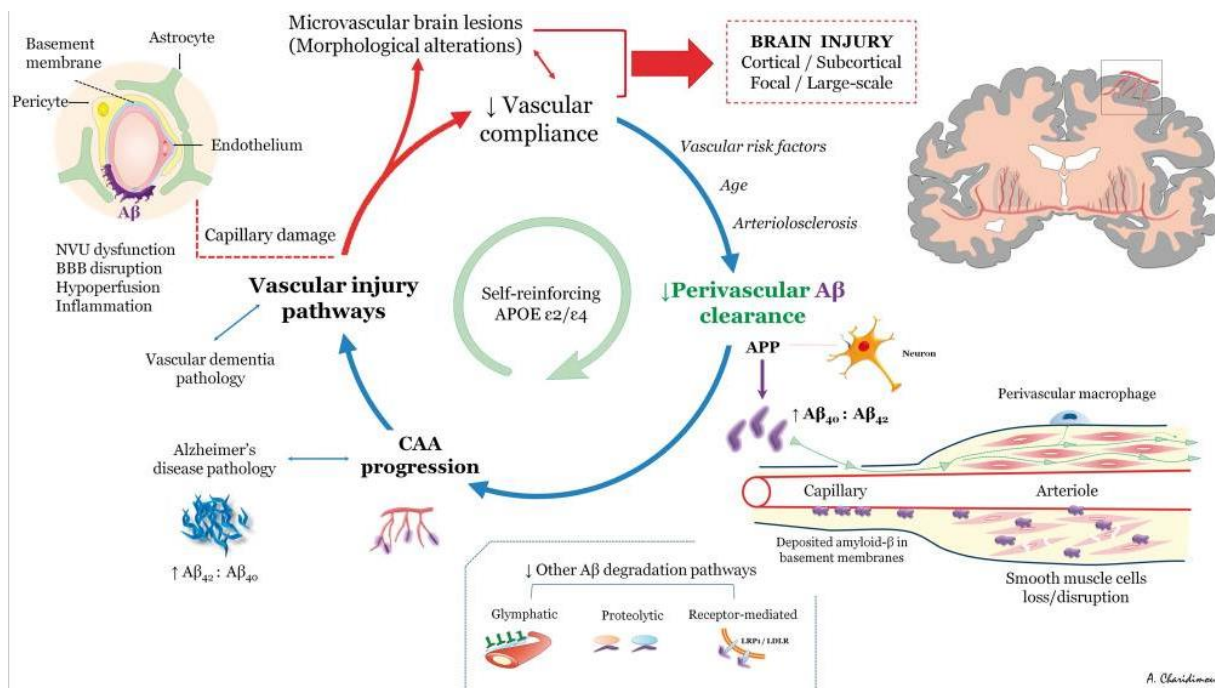


Schéma de la physiopathologie supposée de l'AAC

Aβ : amyloid-β, BBB : blood-brain barrier, NVU : neurovascular unit.

A. Charidimou *et al.*, Emerging concepts in sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Brain*. 2017 Jul 1;140(7):1829-1850.

Annexe 3 : Critères de Boston modifiés 2.0

Critères diagnostiques révisés de l'angiopathie amyloïde cérébrale

	Critères de Boston (Version 2.0)
1. AAC certaine	Examen post-mortem de la totalité du cerveau avec : • HIC spontanée, troubles neurologiques focaux transitoires, HSA de la convexité, ou troubles cognitifs / démence • Lésions d'AAC sévère avec vasculopathie Absence d'autre lésion causale
2. AAC probable avec arguments anatomopathologiques	Données cliniques et échantillon pathologique (vidange d'hématome ou biopsie corticale) avec : • HIC spontanée, troubles neurologiques focaux transitoires, HSA de la convexité, ou troubles cognitifs / démence • Échantillon pathologique montrant des lésions d'AAC Absence d'autre lésion causale
3. AAC probable	Données cliniques et IRM montrant : • Âge ≥ 50 ans • HIC spontanée, troubles neurologiques focaux transitoires, ou troubles cognitifs / démence • ≥ 2 lésions hémorragiques strictement lobaires en séquence T2* : HIC, microsaignement, hémosidérose corticale superficielle, HSA de la convexité OU • 1 lésion hémorragique lobaire + 1 lésion de la substance blanche (dilatation des EPV du CSO ou hyperintensités de la substance blanche selon un motif spécifique, dit '<i>multispot</i>') • Absence de lésion hémorragique profonde (HIC, microsaignement) en séquence T2*

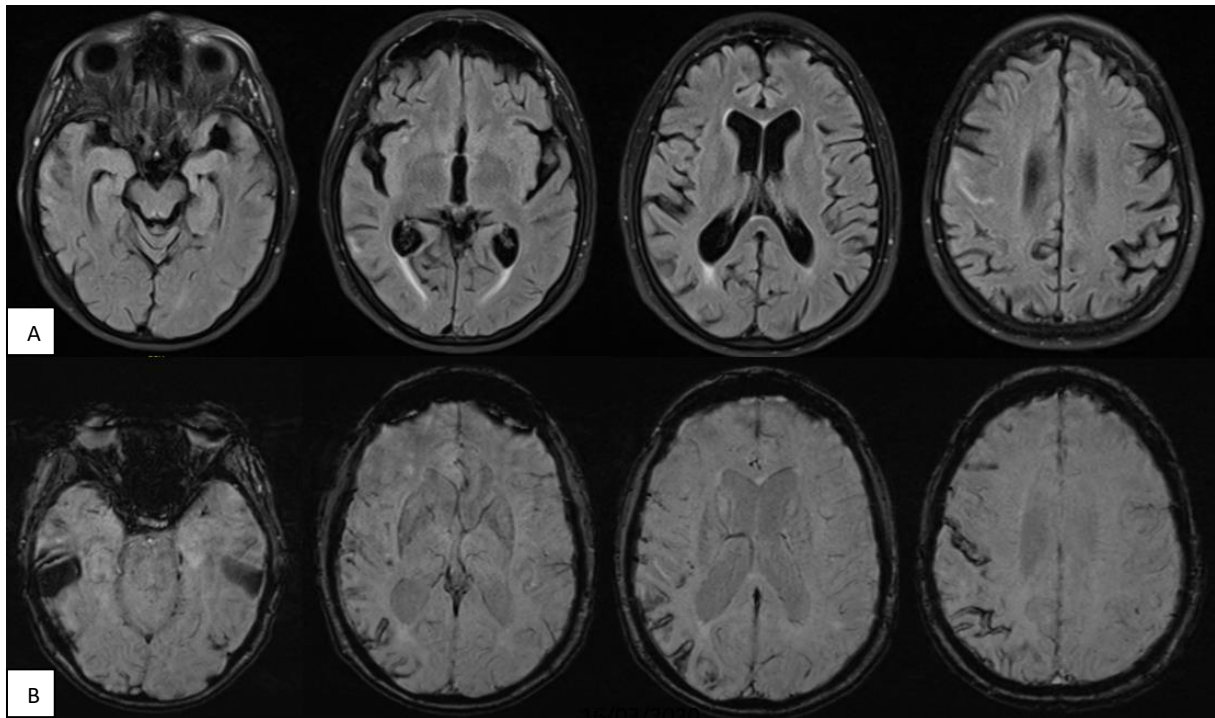
	• Absence d'autre cause d'hémorragie¹ Les lésions hémorragiques du cervelet ne sont pas prises en compte
4. AAC possible	Données cliniques et IRM montrant : • Âge ≥50 ans • HIC spontanée, troubles neurologiques focaux transitoires, ou troubles cognitifs / démence • Absence d'autre cause d'hémorragie¹ • 1 lésion hémorragique strictement lobaire en séquence T2* : HIC, microsaignement, hémosidérose corticale superficielle, HSA de la convexité ou • 1 lésion de la substance blanche (dilatation des EPV du CSO ou hyperintensités de la substance blanche selon un motif spécifique, dit '<i>multispot</i>') • Absence de lésion hémorragique profonde (HIC, microsaignement) en séquence T2* • Absence d'autre cause d'hémorragie¹ Les lésions hémorragiques du cervelet ne sont pas prises en compte

AAC : angiopathie amyloïde cérébrale, CSO : centre semi-ovale, EPV : espaces périvasculaires, HIC : hémorragie intracérébrale, HSA : hémorragie sous-arachnoïdienne, IRM : imagerie par résonance magnétique

¹Autres causes d'hémorragie : traumatisme crânien, transformation hémorragique d'un accident vasculaire cérébral ischémique, malformation artério-veineuse, tumeur intracrânienne, vascularite du système nerveux central. Les causes alternatives d'hémosidérose corticale superficielle et d'hémorragie sous-arachnoïdienne de la convexité doivent également être exclues.

A. Charidimou *et al.*, The Boston criteria version 2.0 for cerebral amyloid angiopathy: a multicentre, retrospective, MRI–neuropathology diagnostic accuracy study. *Lancet Neurol.* 2022 Aug;21(8):714-725.

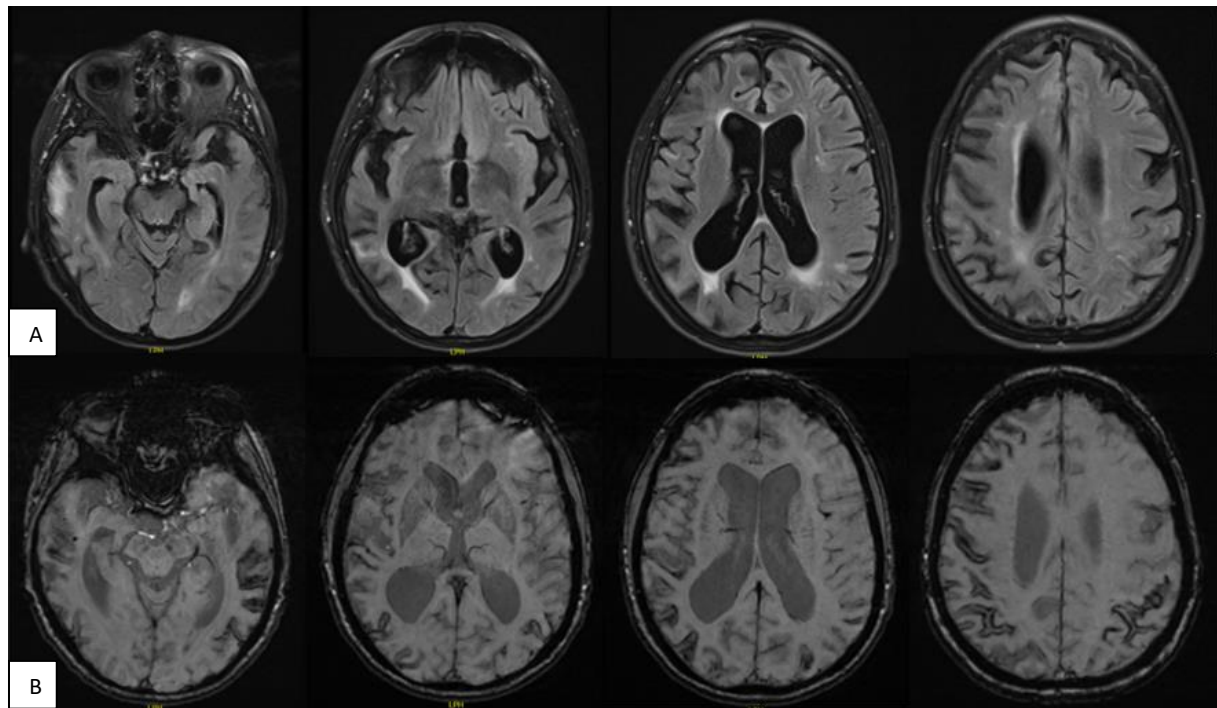
Annexe 4 : IRM cérébrale lors de l'épisode inaugural



IRM cérébrale réalisée lors de l'épisode inaugural

IRM cérébrale réalisée pour la mise au point de troubles sensitifs brachio-céphaliques gauches, montrant une hémorragie sous-arachnoïdienne du sillon central droit en séquence FLAIR (A) et une hemosidérose corticale superficielle pariéto-temporale droite sans microsaignements en séquence de susceptibilité magnétique (B).

Annexe 5 : IRM cérébrale après trois ans de suivi



IRM cérébrale après trois ans de suivi

IRM cérébrale montrant de multiples lésions hyperintenses de la substance blanche supra-tentorielle en séquence FLAIR (A) et une nette progression de l'hémosidérose désormais bilatérale en séquence de susceptibilité magnétique (B). Comparativement au premier examen, une atrophie hippocampique est également observée.