



SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE GÉRIATRIE
& GÉRONTOLOGIE

Traitement anticoagulant et angiopathie amyloïde

Lorène Zerah
IPLESP, équipe PEPITES
Gériatrie, Hôpital Pitié Salpêtrière
09/11/2022



Institut Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé Publique
Pierre Louis Institute of Epidemiology and Public Health





SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE GÉRIATRIE
& GÉRONTOLOGIE

- Aucun conflit d'intérêt





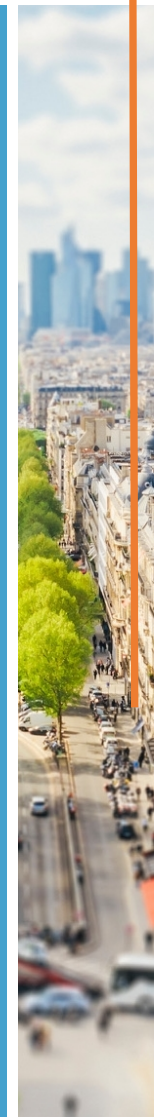
SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE GÉRIATRIE
& GÉRONTOLOGIE

Anticoagulation curative [FANV] et angiopathie amyloïde cérébrale chez le sujet âgé





SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE GÉRIATRIE
& GÉRONTOLOGIE



- **Maladie cérébrovasculaire**
- **Dépôts beta-amyloïdes** dans la media et l'adventice des vaisseaux du cortex cérébral et des leptoméninges
- Prédiposition à la **rupture** et à l'occlusion

FIGURE 1 Mechanism of Production, Degradation, and Deposition of A β in Cortical Arteries

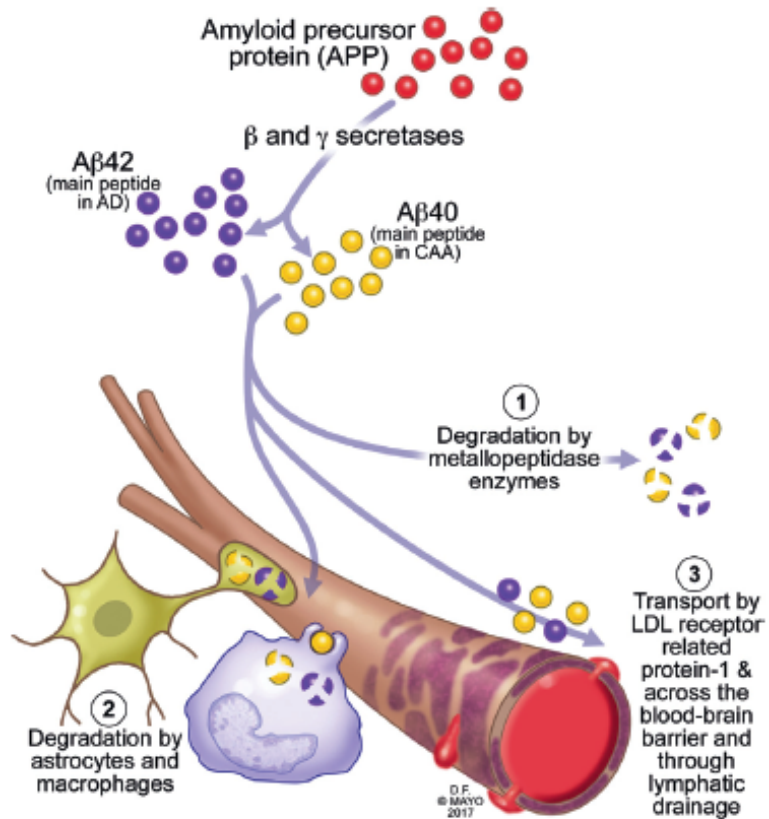
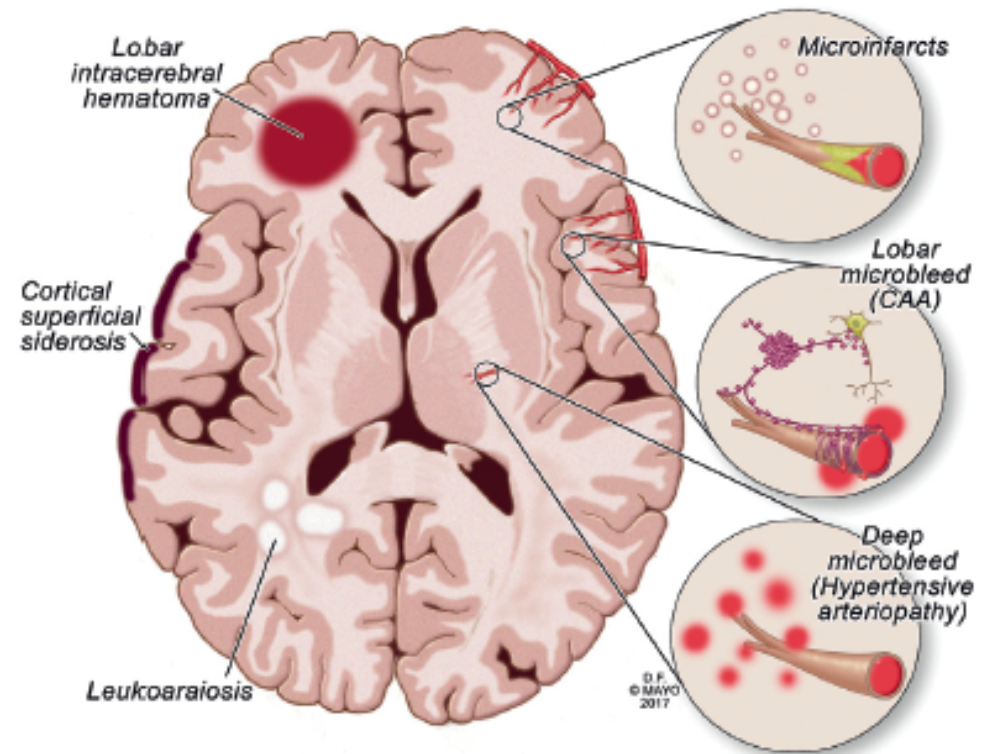


FIGURE 3 Vascular Pathology That Can Be Found in the Aging Brain



Angiopathie amyloïde

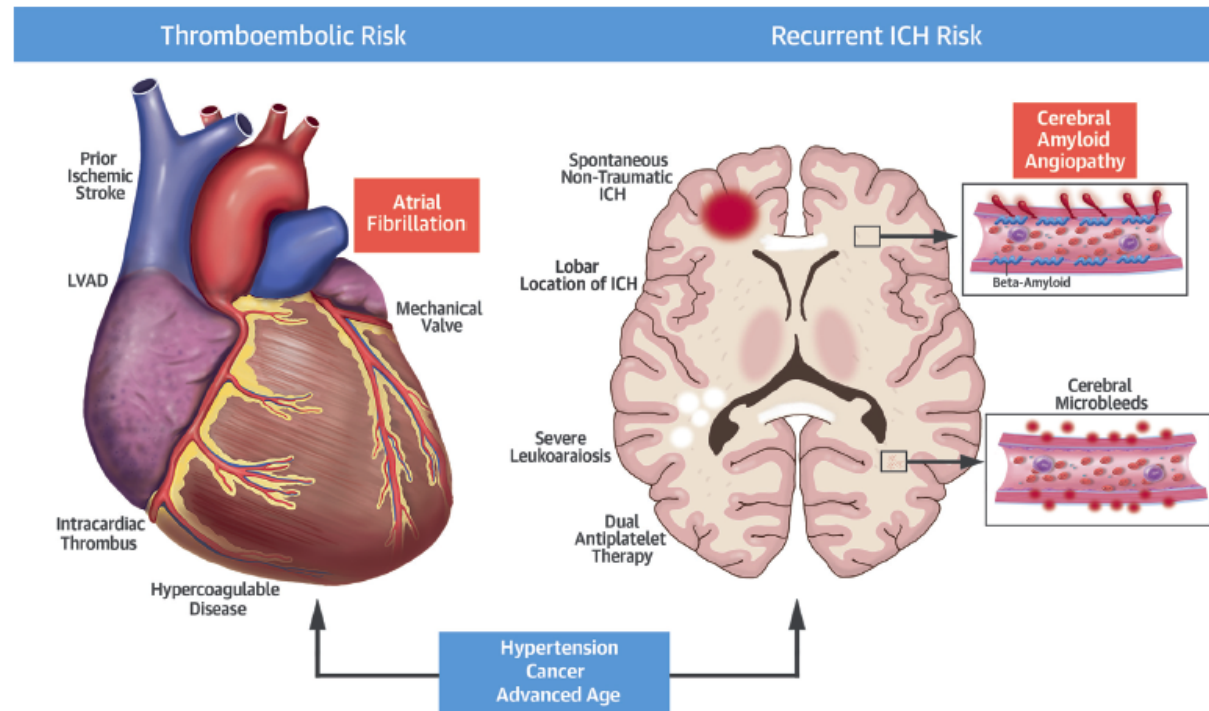
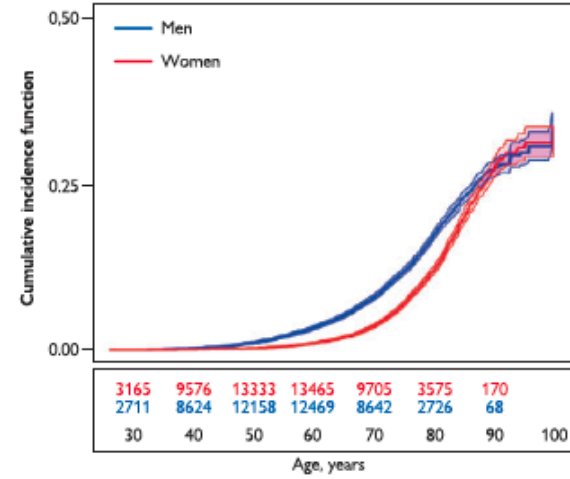
- 25% des ≥ 70 ans*
- 80 - 90% Alzheimer*
- Rare avant 50 ans

* Données autopsiques



AF is more common in males

Cumulative incidence curves and 95% CIs for AF in women and men with death as a competing risk





ATCD principaux: FA permanente anticoagulée depuis 10 ans sous warfarine (pas de complication), cardiopathie ischémique stentée en 2020 sous aspirine – bisoce – atorvastatine (FEVG conservée), HTA traitée (ramipril), syndrome dépressif réactionnel au décès de son mari il y a 3 ans sous paroxétine



Ginette, 81 ans, plainte mnésique

Examen clinique: constantes normales, pas de signe de localisation neurologique, pas de syndrome extrapyramidal, reste ok (appui unipodal diminué), Poids 72 kg

Histoire de la maladie: plainte évoluant depuis environ 2 ans, troubles attentionnels et oublis, difficultés pour trouver les noms propres. **Retentissement:** difficultés pour la gestion des papiers, des RDV, pour organiser le déroulé de la journée, ruminations anxieuses, tristesse de l'humeur, pas de difficultés pour s'endormir

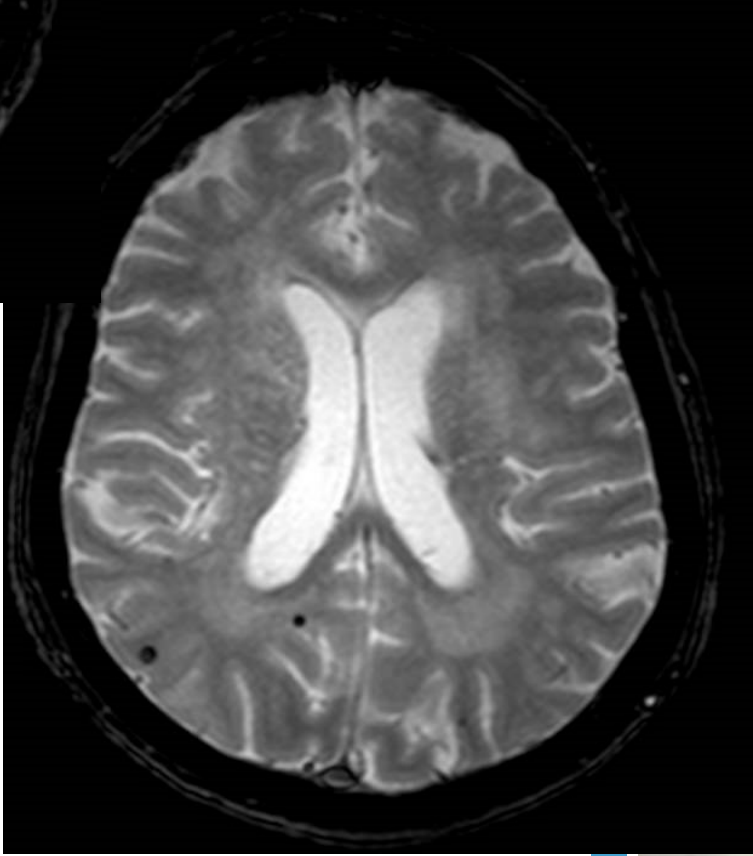
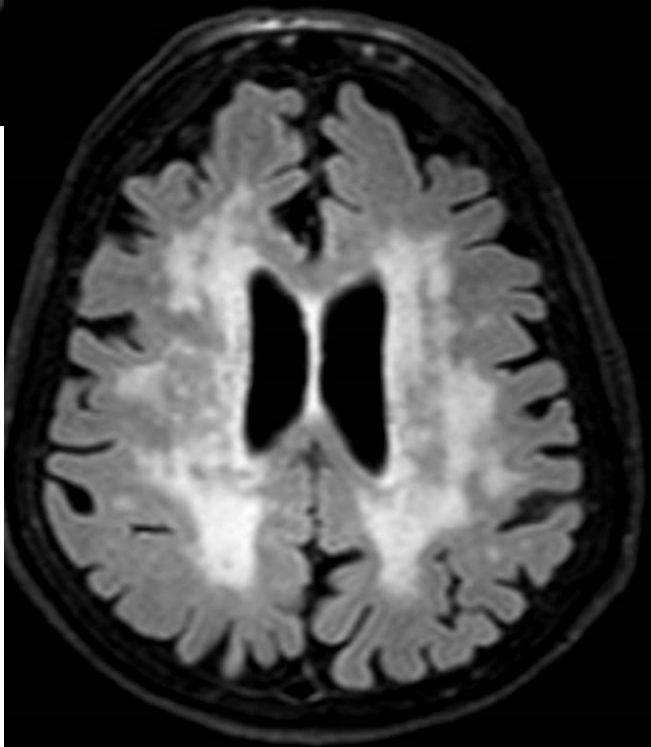
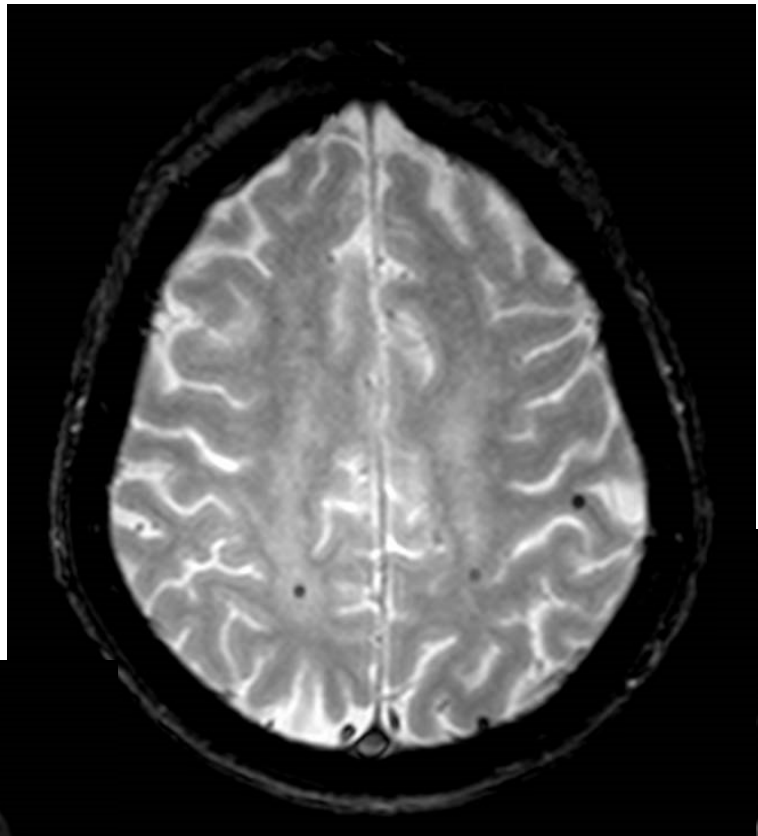
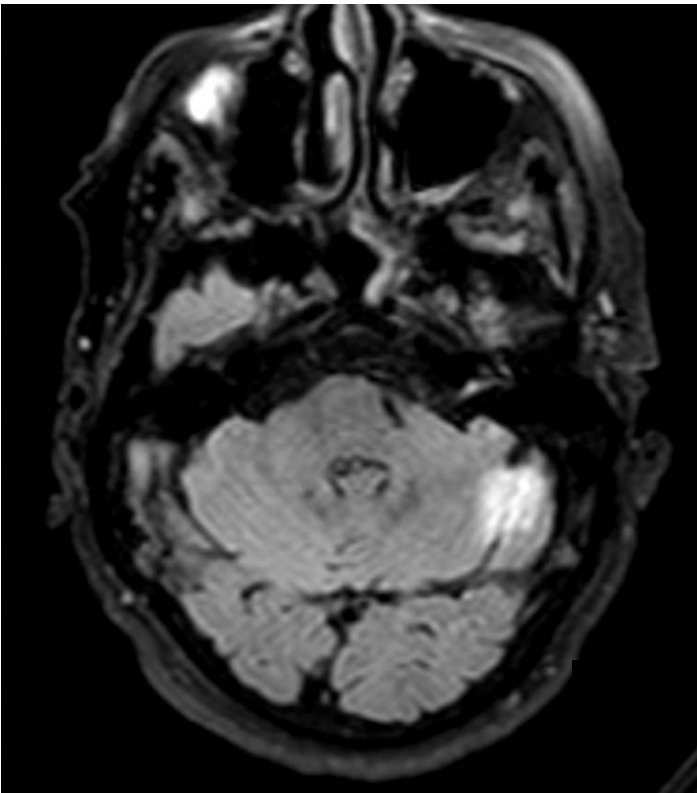
Mode de vie:
veuve, entourée,
jusqu'à présent
autonome pour les
actes de la vie
quotidienne
(droitière) ADL 6/6,
IADL 4/4





- **Bilan neuropsychologique conclut:** **syndrome dysexécutif au 1^{er} plan**
- **Avis psychologue:** **pas d'élément anxiodépressif**
- **Bilan bio sans particularité** (Hb 15.7 g/dl, VGM 89, CRP, ionogramme, BHC, calcémie, glycémie, TSH, B9, B12, EPP normaux. Créat 78 micromole/L soit 52 ml/min Cockcroft, Albumine 30 g/L)
- **IRM cérébrale**





Ginette, 80 ans, plainte mnésique

Diagnostic retenu: fragilité cognitive avec une atteinte dyséxécutive sous-corticale au 1^{er} plan dans un contexte de **possible angiopathie amyloïde**, une composante neurodégénérative associée de type **maladie d'Alzheimer** n'est pas exclue



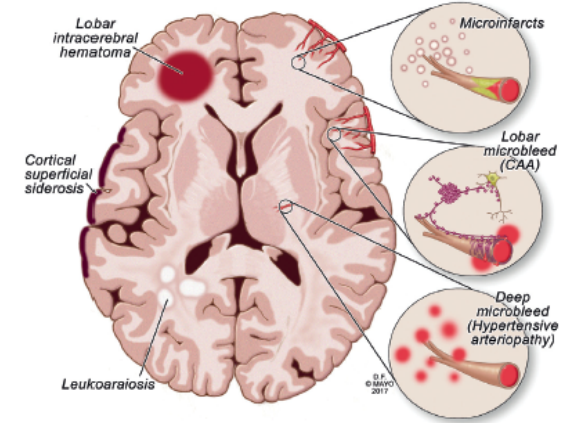
Critères de Boston modifiés (V2.0)

Angiopathie amyloïde possible

Patients **≥ 50 ans*** avec des données cliniques et IRM montrant :

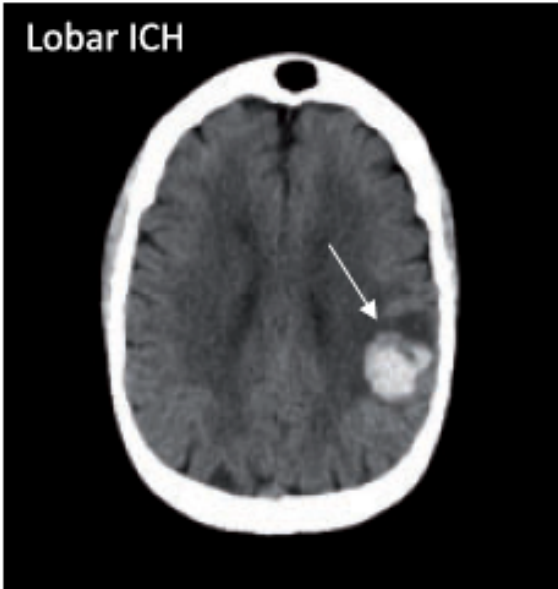
- Hémorragie intracérébrale spontanée, épisodes neurologiques transitoires focaux, hémorragie sous-arachnoïdienne, **déclin cognitif ou troubles neurocognitifs majeurs**.
- Pas d'autre cause d'hémorragie.
- **Une lésion hémorragique strictement lobaire en T2*** parmi hémorragie intracérébrale, **microhémorragies cérébrales**, foyers de sidérose superficielle corticale, hémorragie sous-arachnoïdienne **ou lésion de la substance blanche caractéristique** (élargissement des espaces périvasculaires dans le centre semi-ovale ou hyperintensités de la substance blanche multifocales).
- Pas d'autre lésion hémorragique profonde sur le T2*
- Pas d'autre cause à ces lésions hémorragiques.
- Lésion hémorragique du cervelet non comptée comme lésion lobaire ou hémorragique profonde



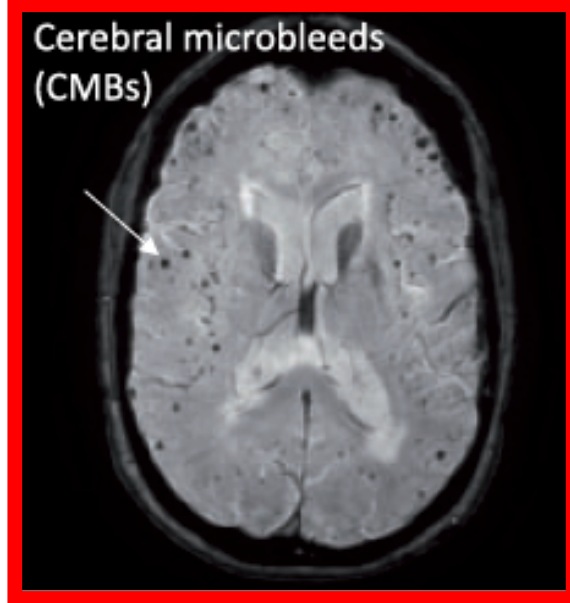


Hemorrhagic Lesions

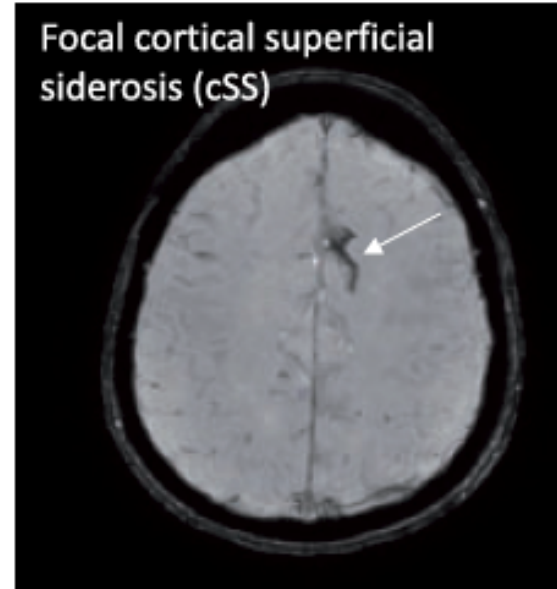
Lobar ICH



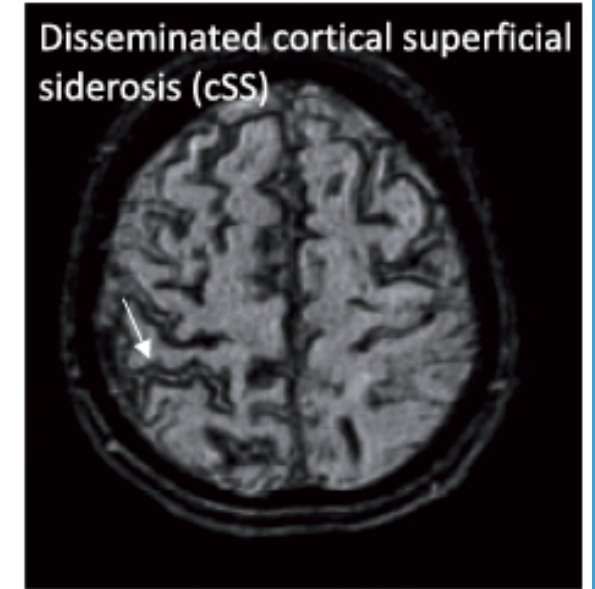
Cerebral microbleeds (CMBs)



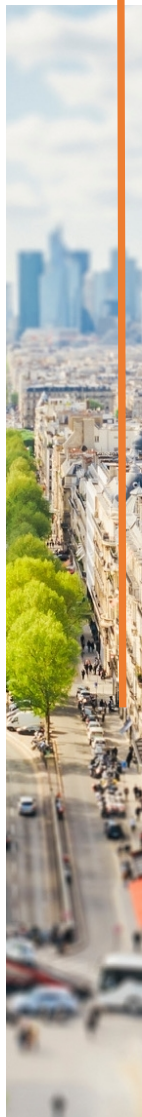
Focal cortical superficial siderosis (cSS)



Disseminated cortical superficial siderosis (cSS)



Charidimou A, Lancet Neurol, 2022
Kozberg MG, Int J Stroke, 2020
Charidimou A, Int J Stroke, 2019
De Simone, J Am Coll Cardio, 2017

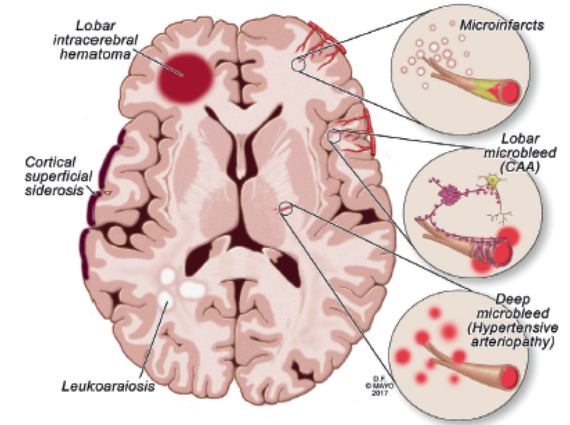


ET des critères non hémorragiques

Avec pour objectif:

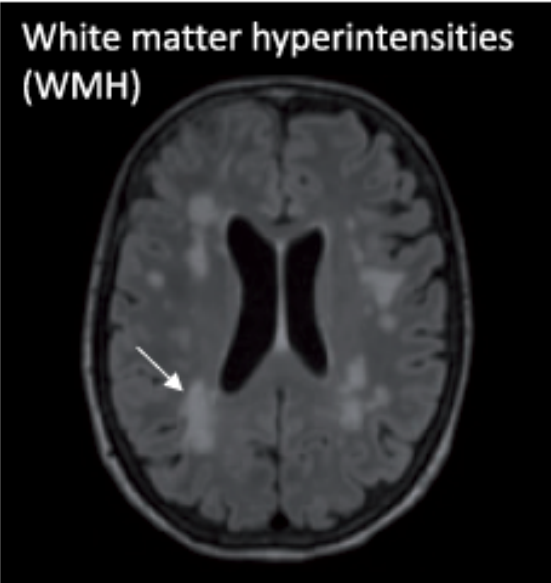
- « Probable » plus robuste
- « Possible » plus inclusif

FIGURE 3 Vascular Pathology That Can Be Found in the Aging Brain

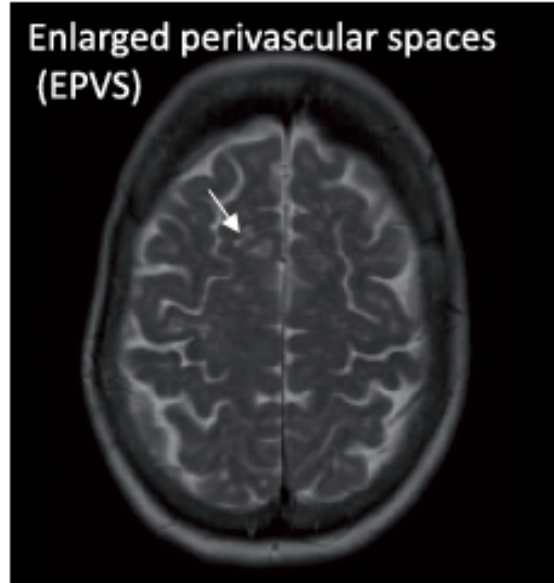


Non-hemorrhagic Lesions

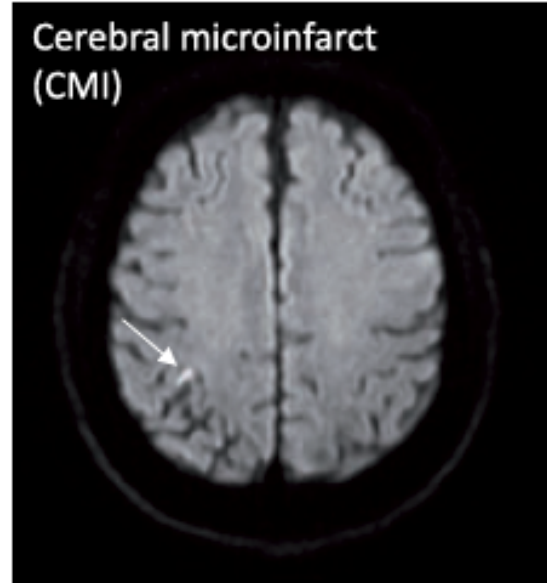
White matter hyperintensities (WMH)



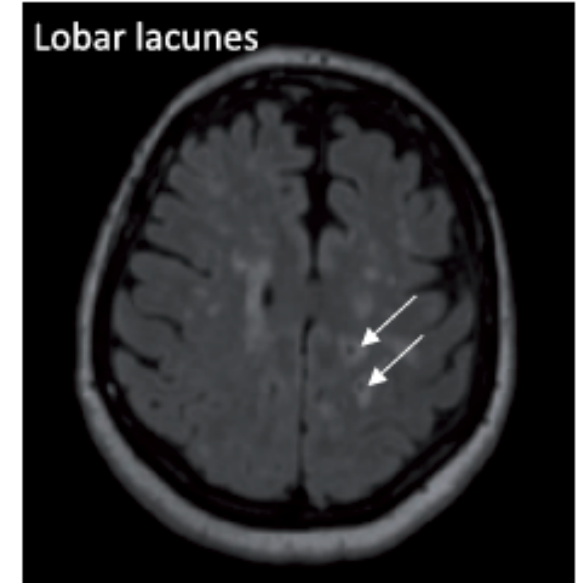
Enlarged perivascular spaces (EPVS)



Cerebral microinfarct (CMI)



Lobar lacunes



Ginette, 80 ans, possible angiopathie amyloïde / MA

Prise en charge?

Rappel:

FA permanente anticoagulée depuis 10 ans sous Warfarine (pas de complications)

Cardiopathie ischémique stentée en 2020 sous aspirine – bisoce – atorvastatine

HTA traitée (ramipril)

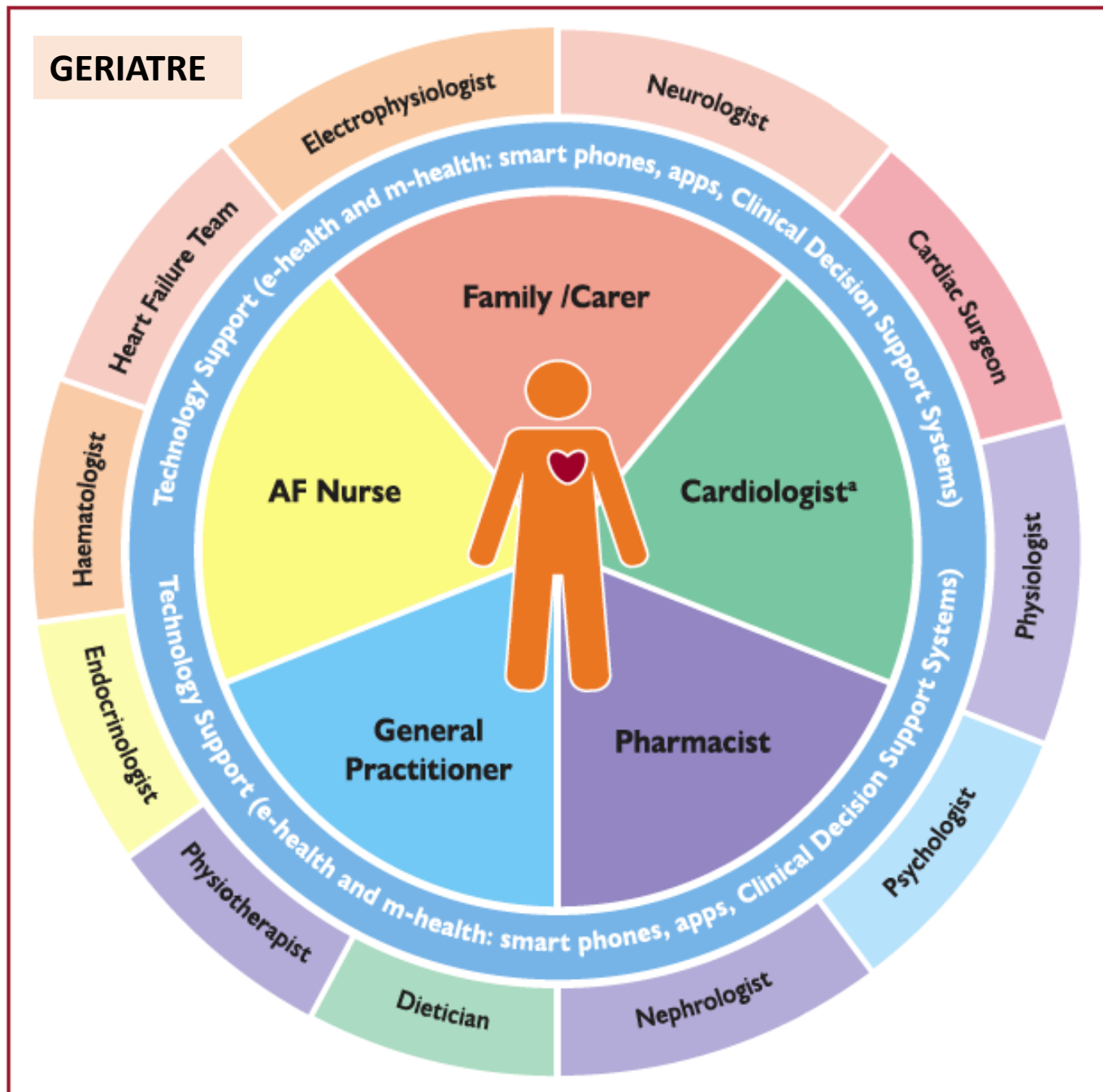
Syndrome dépressif réactionnel au décès de son mari il y a 3 ans sous Paroxétine



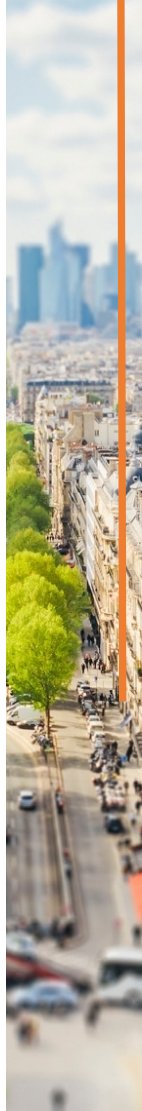
J'anticoagule : OUI / NON?



SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE GÉRIATRIE
& GÉRONTOLOGIE



©ESC 2020



Anticoagulation et FA et Angiopathie amyloïde

Aucun essai contrôlé randomisé...

Guidelines: « **cliniciens devront évaluer le rapport bénéfice / risque d'une anticoagulation de façon individuelle** »

Risque d'hémorragie cérébrale sans anticoagulation chez les patients avec une angiopathie amyloïde

Risque d'AVC cardioembolique chez les patients sans anticoagulation avec une FA

Evaluation du sur-risque hémorragique en cas d'ajout d'une anticoagulation chez les patients avec angiopathie amyloïde

Evaluation de la réduction du risque ischémique en cas d'ajout d'une anticoagulation chez les patients avec une FA

Pondération du risque d'effets indésirables après une hémorragie intracérébrale et un AVC ischémique



Risque d'hémorragie cérébrale chez les patients ayant une possible / probable angiopathie amyloïde

Phénotypes à haut risque

- Épisode neurologique focal transitoire: 24.5% à 2 mois, 44% à 1 an
- Hémosidérose corticale disséminée: 12.5% à 1 an
- Hémorragie intracérébrale lobaire avec des microbleeds: 9.9% à 1 an
- Hémosidérose corticale focale: 9.1% à 1 an

Phénotypes à bas risque

- Hémorragie intracérébrale lobaire isolée: 4 – 5% à 1 an
- Microbleeds sans autre marqueur d'angiopathie amyloïde
 - ≥ 20 : 4% à 1 an
 - ≥ 10 : 2 – 3% à 1 an
 - 1 – 4 : 1% à 1 an

Incidence annuelle
en population
générale:
0.025%

Kelly J, Age Ageing, 2021
Charidimou A, Neurology, 2019
Wilson D, Lancet Neurol, 2019
Charidimou A, Neurology, 2017
Charidimou A, Neurology, 2017
Charidimou A, Brain 2015
Charidimou A, Stroke, 2012
Van Asch CJ, Lancet Neurol, 2010





Cerebral microbleeds and stroke risk after ischaemic stroke or transient ischaemic attack: a pooled analysis of individual patient data from cohort studies

*Duncan Wilson, Gareth Ambler, Keon-Joo Lee, Jae-Sung Lim, Masayuki Shiozawa, Masatoshi Koga, Linxin Li, Caroline Lovelock, Hugues Chabriat, Michael Hennerici, Yuen Kwun Wong, Henry Ka Fung Mak, Luis Prats-Sánchez, Alejandro Martínez-Domeño, Shigeru Inamura, Kazuhisa Yoshifuji, Ethem Murat Arsava, Solveig Horstmann, Jan Purrucker, Bonnie Yin Ka Lam, Adrian Wong, Young Dae Kim, Tae-Jin Song, Maarten Schrooten, Robin Lemmens, Sebastian Eppinger, Thomas Gatringer, Ender Uysal, Zeynep Tanriverdi, Natan M Bornstein, Einor Ben Assayag, Hen Hallevi, Jun Tanaka, Hideo Hara, Shelagh B Coutts, Lisa Hert, Alexandros Polymeris, David J Seiffge, Philippe Lyrer, Ale Algra, Jaap Kappelle, Rustom Al-Shahi Salman, Hans R Jäger, Gregory Y H Lip, Heinrich P Mattle, Leonidas D Panos, Jean-Louis Mas, Laurence Legrand, Christopher Karayiannis, Thanh Phan, Sarah Gunkel, Nicolas Christ, Jill Abrigo, Thomas Leung, Winnie Chu, Francesca Chappell, Stephen Makin, Derek Hayden, David J Williams, M Eline Kooi, Dianne H K van Dam-Nolen, Carmen Barbato, Simone Browning, Kim Wiegertjes, Anil M Tuladhar, Noortje Maaijwee, Christine Guevarra, Chathuri Yatawara, Anne-Marie Mendyk, Christine Delmaire, Sebastian Köhler, Robert van Oostenbrugge, Ying Zhou, Chao Xu, Saima Hilal, Bibek Gyanwali, Christopher Chen, Min Lou, Julie Staals, Régis Bordet, Nagaendran Kandiah, Frank-Erik de Leeuw, Robert Simister, Aad van der Lugt, Peter J Kelly, Joanna M Wardlaw, Yannie Soo, Felix Fluri, Velandai Srikanth, David Calvet, Simon Jung, Vincent I H Kwa, Stefan T Engelter, Nils Peters, Eric E Smith, Yusuke Yakushiji, Dilek Necioglu Orken, Franz Fazekas, Vincent Thijs, Ji Hoe Heo, Vincent Mok, Roland Veltkamp, Hakan Ay, Toshio Imaizumi, Beatriz Gomez-Anson, Kui Kai Lau, Eric Jouvent, Peter M Rothwell, Kazunori Toyoda, Hee-Joon Bae, Joan Martí-Fabregas, David J Wering, on behalf of the Microbleeds International Collaborative Network**

Lancet Neurol 2019; 18: 653–65

Données poolées de 38 cohortes prospectives

N = 20 322 patients

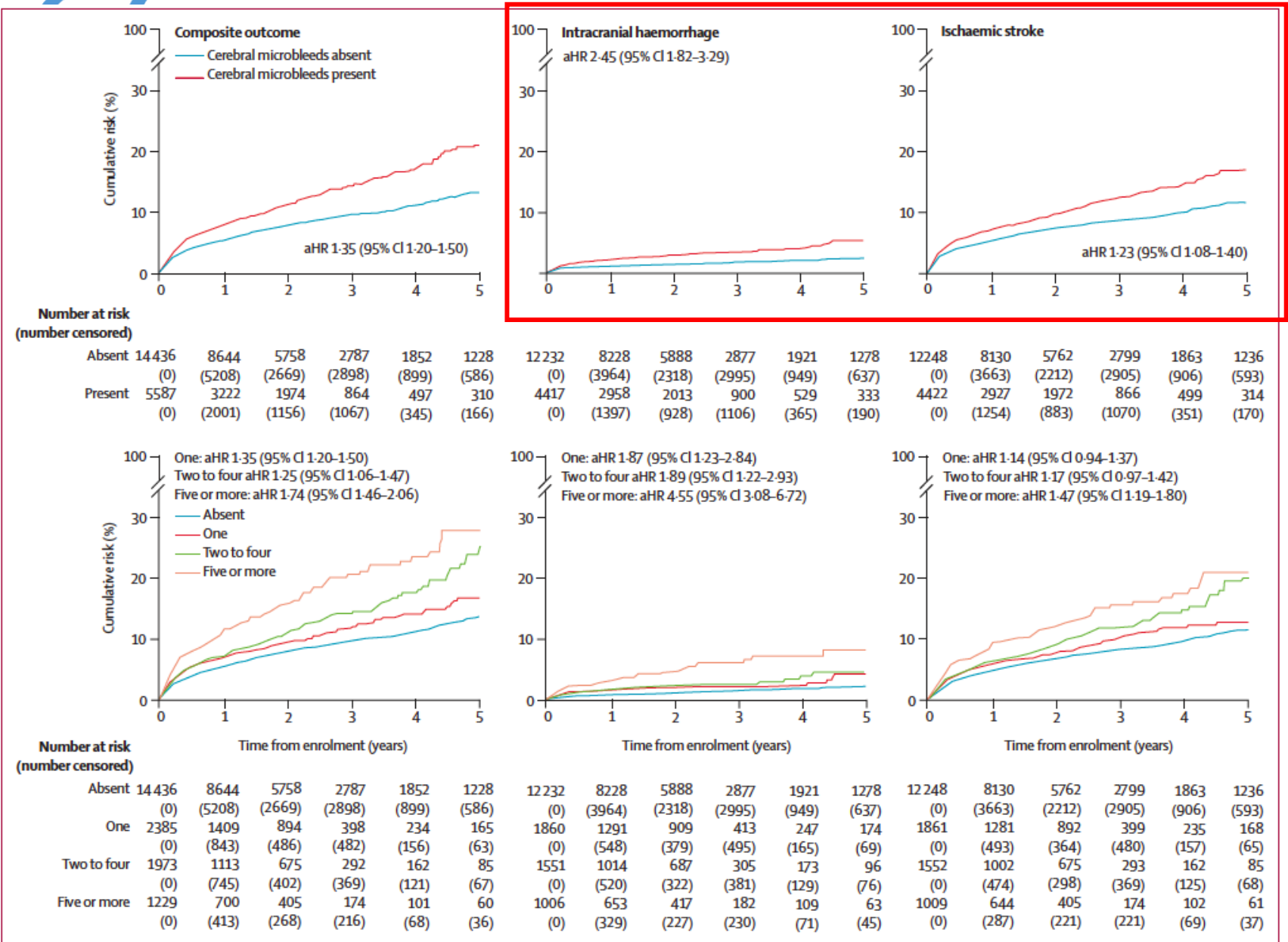
Janvier 1996 – Décembre 2018

AVCi/AIT, suivi de 3 mois minimum, IRM c

Décompte des microbleeds

Est-ce que les microbleeds indiquent, chez les patients ayant fait un AVC ischémique récent, un risque de saignement intracrânien supérieur au risque ischémique, lorsqu'ils sont traités par un AT?





Peu importe la distribution des microbleeds, leur nombre, le type de traitement AT (ACO ou AAP), le risque absolu d'AVC ischémique (taux) > risque hémorragie intracérébrale (taux)

Figure 2: Kaplan-Meier estimates for the primary outcomes in all patients (n=20322)

Anticoagulation et FA

Ginette:
CHA₂-DS₂-VASc: 8
HAS BLED: 4

Score CHA₂DS₂-VASc.

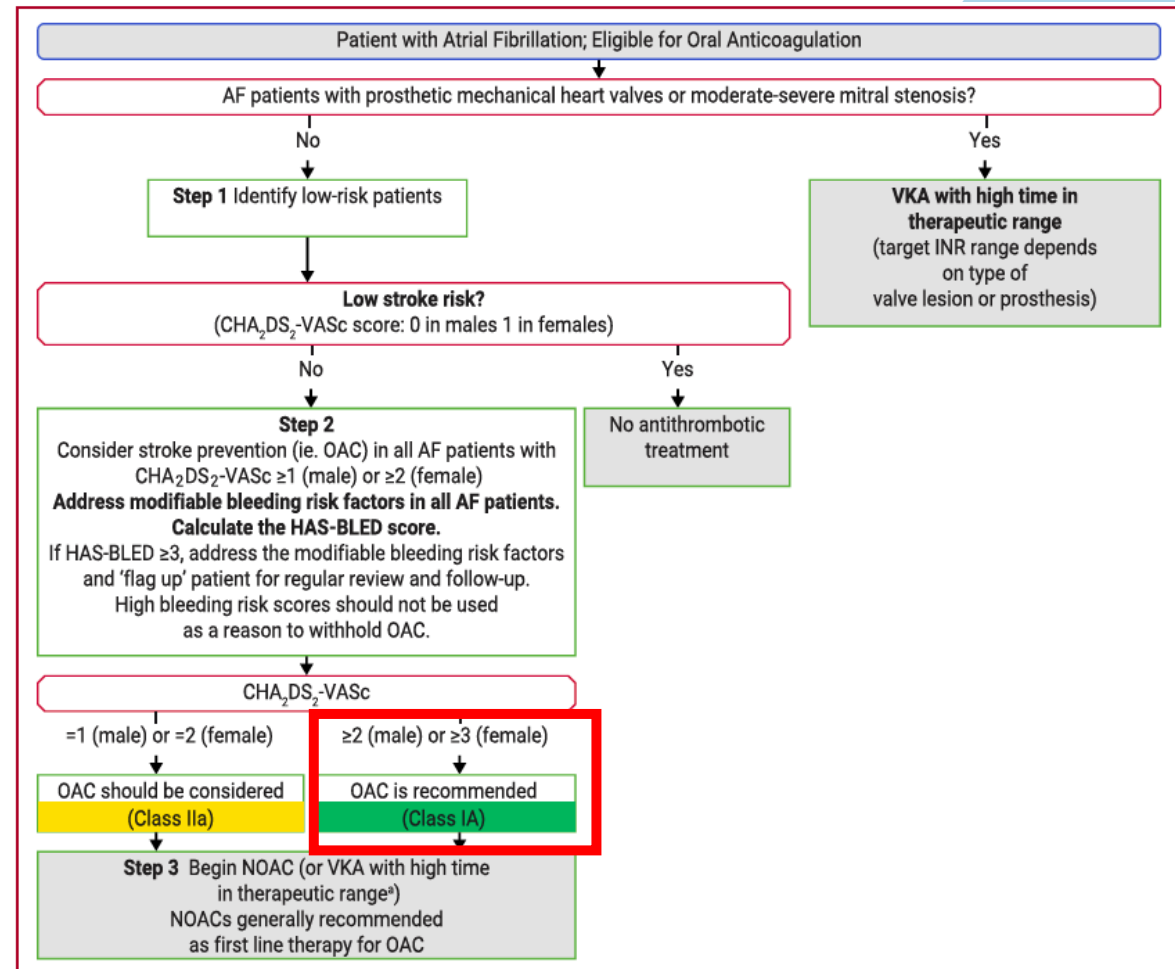
Facteurs de risque	Nombre de points
Insuffisance cardiaque/dysfonction ventriculaire gauche	1
HTA	1
Âge ≥ 75 ans	2
Diabète	1
AVC/AIT/accident thromboembolique	2
Maladie vasculaire (IDM ancien, AOMI, athérome aortique)	1
Âge 65-74 ans	1
Sexe féminin	1

AVC: accident vasculaire cérébral; AIT: accident ischémique transitoire; IDM: infarctus du myocarde; AOMI: artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

Score HAS-BLED.

Pathologies	Points
Hypertension artérielle	1
Insuffisance rénale ou hépatique	1 ou 2
AVC	1
Saignement	1
INR instable	1
Âge > 65 ans	1
Traitement par AINS ou antiagrégants plaquettaires, ou prise d'alcool	1 ou 2

AVC: accident vasculaire cérébral; AINS: anti-inflammatoires non stéroïdiens.



Risque d'AVC cardioembolique chez les patients ayant une FA non anticoagulée

Table 2 Stroke or thromboembolism/100 years at risk in relation to CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scores in 90 490 patients without warfarin throughout follow-up

	n	Ischaemic stroke		Stroke/TIA/peripheral emboli	
		Unadjusted	Adjusted for Aspirin ⁱ	Unadjusted	Adjusted for aspirin ^a
CHA ₂ DS ₂ -VASc score					
0	5343	0.2	0.2	0.3	0.3
1	6770	0.6	0.6	0.9	1.0
2	11 240	2.2	2.5	2.9	3.3
3	17 689	3.2	3.7	4.6	5.3
4	19 091	4.8	5.5	6.7	7.8
5	14 488	7.2	8.4	10.0	11.7
6	9577	9.7	11.4	13.6	15.9
7	4465	11.2	13.1	15.7	18.4
8	1559	10.8	12.6	15.2	17.9
9	268	12.23	14.4	17.4	20.3
All	90 490	4.5	5.0	6.2	7.0

^aAdjustment made for exposure to aspirin treatment, assuming that aspirin provides a 22% reduction in TE risk, to give an indication of 'untreated' rates. For abbreviations and details on risk schema, see text.

Réduction du risque cardioembolique en cas de rajout d'une anticoagulation

AVK vs placebo / contrôle : réduction de 64% du risque d'AVC ischémique

Hart RG, Intern Med, 2007

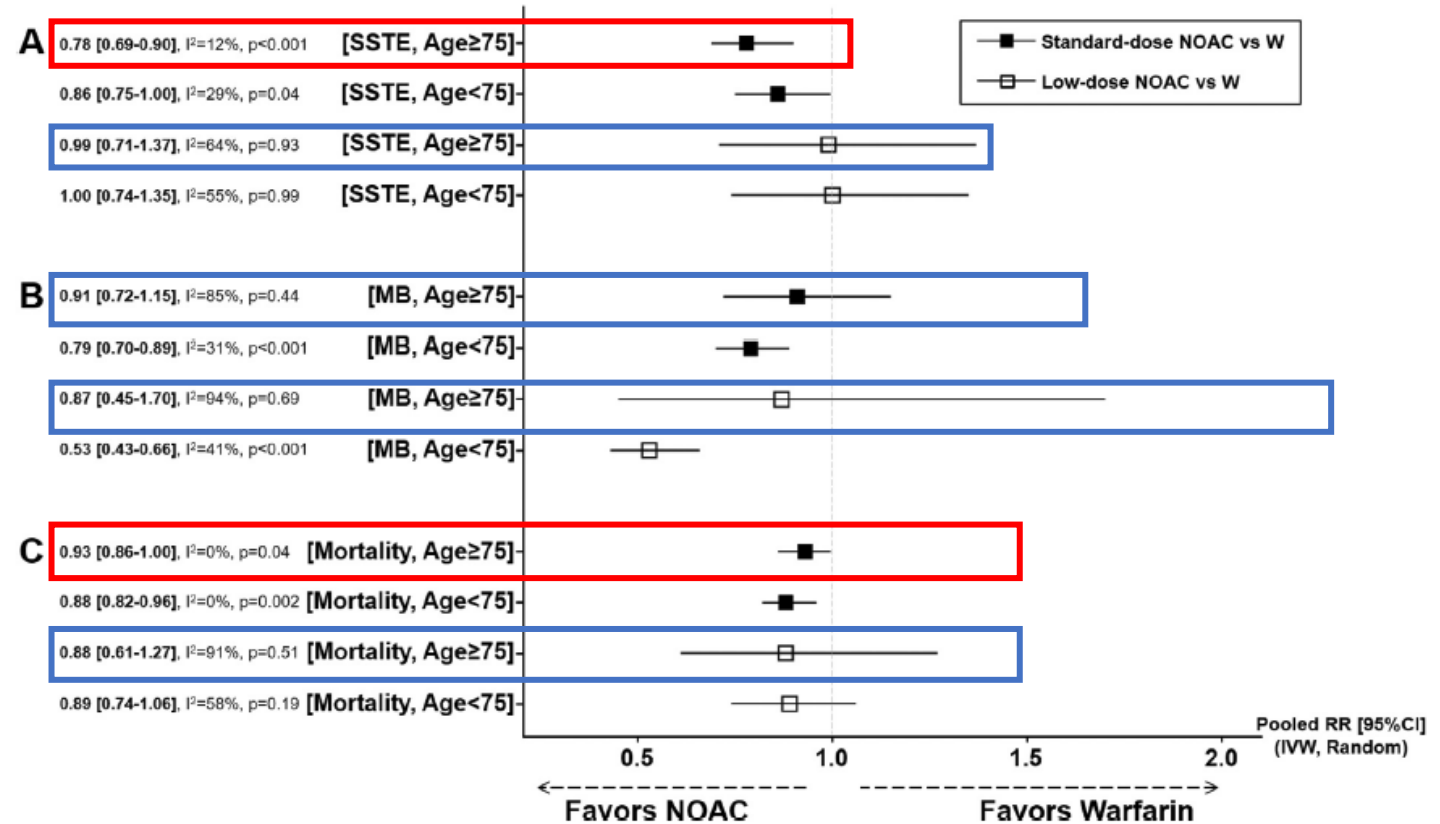
I.-S. Kim et al./Journal of Cardiology 72 (2018) 105–112

10

Cardioembolique

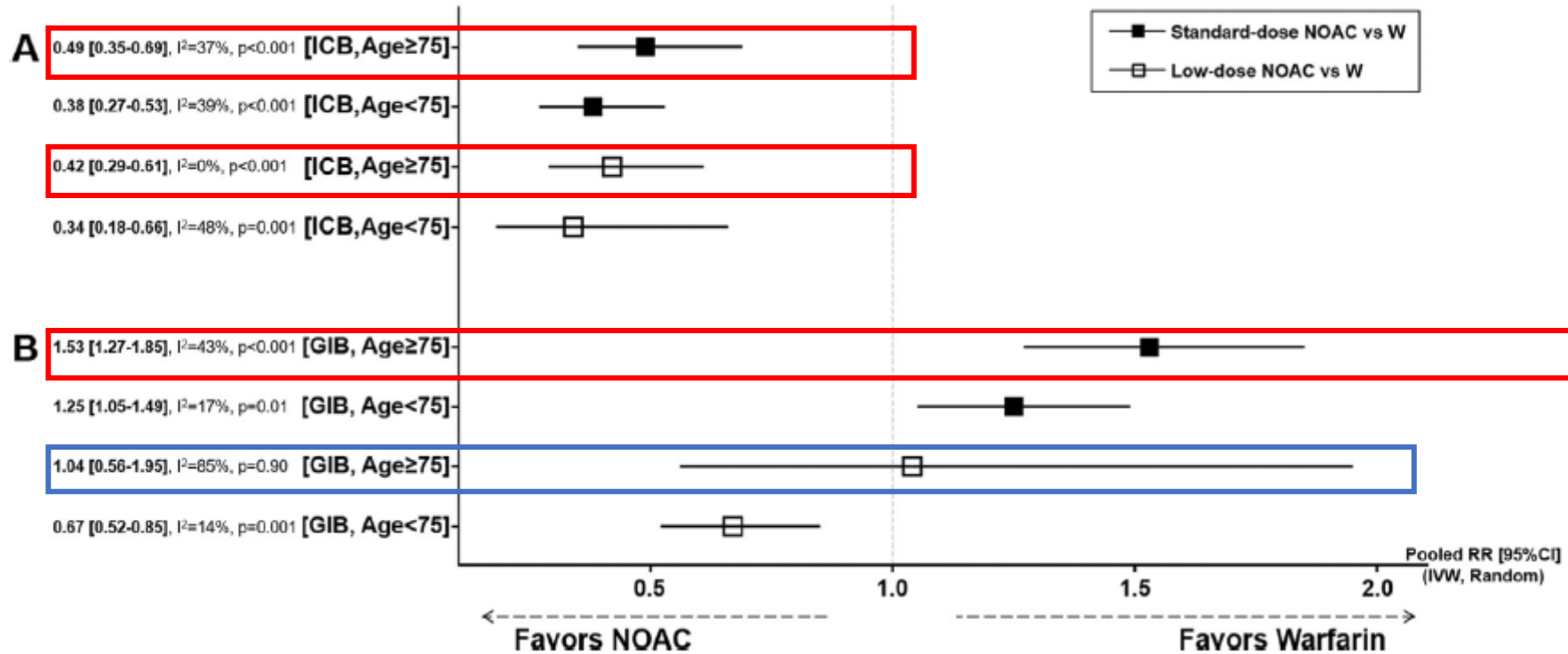
Hémorragie

Décès



Diminution de moitié du risque d'hémorragie intra-cérébrale

Hémorragie cérébrale



Hémorragie digestive

Association of Rivaroxaban vs Apixaban With Major Ischemic or Hemorrhagic Events in Patients With Atrial Fibrillation

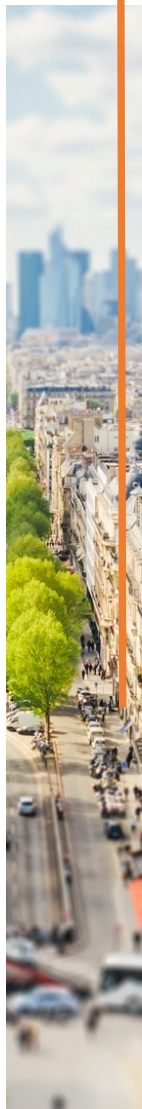
Wayne A. Ray, PhD; Cecilia P. Chung, MD, MPH; C. Michael Stein, MB, ChB; Walter Smalley, MD, MPH; Eli Zimmerman, MD; William D. Dupont, PhD; Adriana M. Hung, MD, MPH; James R. Daugherty, MS; Alyson Dickson, MA; Katherine T. Murray, MD

Table 1. Participant Demographics, Medical History, and Medications at Baseline in a Study of the Association of Rivaroxaban vs Apixaban With Major Ischemic or Hemorrhagic Events in Atrial Fibrillation^{a,b}

Characteristic	Unweighted			Weighted		
	Rivaroxaban, %	Apixaban, %	Standardized difference	Rivaroxaban, %	Apixaban, %	Standardized difference
No. of participants	227 572	353 879		227 572	353 879	
Anticoagulant dose reduced	23.0	23.2	0.0039	23.2	23.1	0.0012
Demographics						
Age, mean (SD), y	76.3 (6.8)	77.4 (7.2)	0.1586	77.0 (7.1)	77.0 (7.0)	0.0023
Year anticoagulant started, mean	2015.5	2016.3	0.5409	2016.0	2016.0	0.0018
Women	48.3	51.4	0.0627	50.0	50.0	0.0007

Table 2. Outcomes in a Study of the Association of Rivaroxaban vs Apixaban With Major Ischemic or Hemorrhagic Events in Atrial Fibrillation^a

Outcome	Rivaroxaban (191 153 person-years)		Apixaban (283 452 person-years)		Adjusted		Rate difference (95% CI)	Hazard ratio (95% CI)
	Patients with event, No.	Rate/1000 person-years	Patients with event, No.	Rate/1000 person-years	Rate per 1000 person-years			
					Rivaroxaban	Apixaban		
Primary outcome and its components								
Major ischemic or hemorrhagic event	2838	14.8	4108	14.5	16.1	13.4	2.7 (1.9 to 3.5)	1.18 (1.12 to 1.24)
Ischemic event	1514	7.9	2293	8.1	8.6	7.6	1.1 (0.5 to 1.7)	1.12 (1.04 to 1.20)
Ischemic stroke	1447	7.6	2196	7.7	8.3	7.2	1.1 (0.5 to 1.6)	1.12 (1.05 to 1.21)
Systemic embolism	67	0.4	97	0.3	0.4	0.3	0.0 (-0.1 to 0.1)	1.05 (0.75 to 1.46)
Hemorrhagic event	1324	6.9	1815	6.4	7.5	5.9	1.6 (1.1 to 2.1)	1.26 (1.16 to 1.36)
Hemorrhagic stroke	459	2.4	515	1.8	2.5	1.7	0.8 (0.5 to 1.1)	1.48 (1.30 to 1.70)
Other intracranial hemorrhage	624	3.3	994	3.5	3.5	3.2	0.3 (-0.1 to 0.7)	1.09 (0.98 to 1.22)
Fatal extracranial bleeding	241	1.3	306	1.1	1.4	1.0	0.4 (0.2 to 0.7)	1.41 (1.18 to 1.70)
Secondary outcomes								
Nonfatal extracranial bleeding	6919	36.2	5672	20.0	39.7	18.5	21.1 (20.0 to 22.3)	2.07 (1.99 to 2.15)
Gastrointestinal	6132	32.1	4974	17.5	35.2	16.3	19.0 (17.9 to 20.1)	2.09 (2.01 to 2.18)
Other or unspecified	787	4.1	698	2.5	4.4	2.3	2.2 (1.8 to 2.5)	1.89 (1.69 to 2.11)
Total mortality	7497	39.2	12 839	45.3	44.2	41.0	3.1 (1.8 to 4.5)	1.06 (1.02 to 1.09)
Fatal ischemic or hemorrhagic event	767	4.0	1039	3.7	4.5	3.3	1.2 (0.8 to 1.6)	1.34 (1.21 to 1.48)
Other death during follow-up	6730	35.2	11 800	41.6	39.7	37.7	1.9 (0.6 to 3.2)	1.03 (0.995 to 1.07)



Effets post hémorragie et AVC cardioembolique

17–25% des patients ayant un hématome lobaire : vivants et indépendants à 1 an



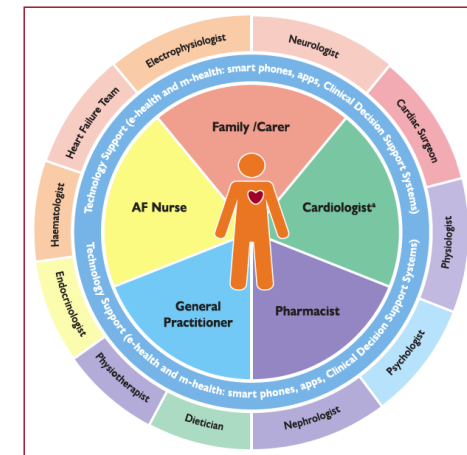
20% des patients ayant un AVC / FA : vivants et indépendants à 6 mois- 1 an

Kelly J, Age Age and Aging 2021
Poon M, J Neurol Neurosurg Psy, 2014

Kelly J, Age Age and Aging 2021
Wang T, Oncotarget, 2017
Saxena R, Stroke, 2001



Poursuite anticoagulation
Switch AVK → AOD
Apixaban à dose correcte
Arrêt des AAP
QUID DU SUIVI (?)



Ginette, 85 ans, suite...

- Ginette est perdue de vue pendant 5 ans
- **Dernière consultation:** franche aggravation avec un MMS 20/30 et une atteinte exécutive au 1^{er} plan. Elle décrit **6 épisodes de courtes durée (10 min) / 2 semaines** : dysarthrie, hypoesthésies péri-orale gauches étendues à la main gauche, suivies d'une grande fatigue. Très apathique, n'arrive plus à se servir de son téléphone. Bon sommeil avec possibles apnées et ronflements
- **Examen clinique:** sans particularité en dehors d'un ralentissement idéatoire, pas de syndrome parkinsonien, appui unipodal impossible



Ginette, 85 ans, suite...

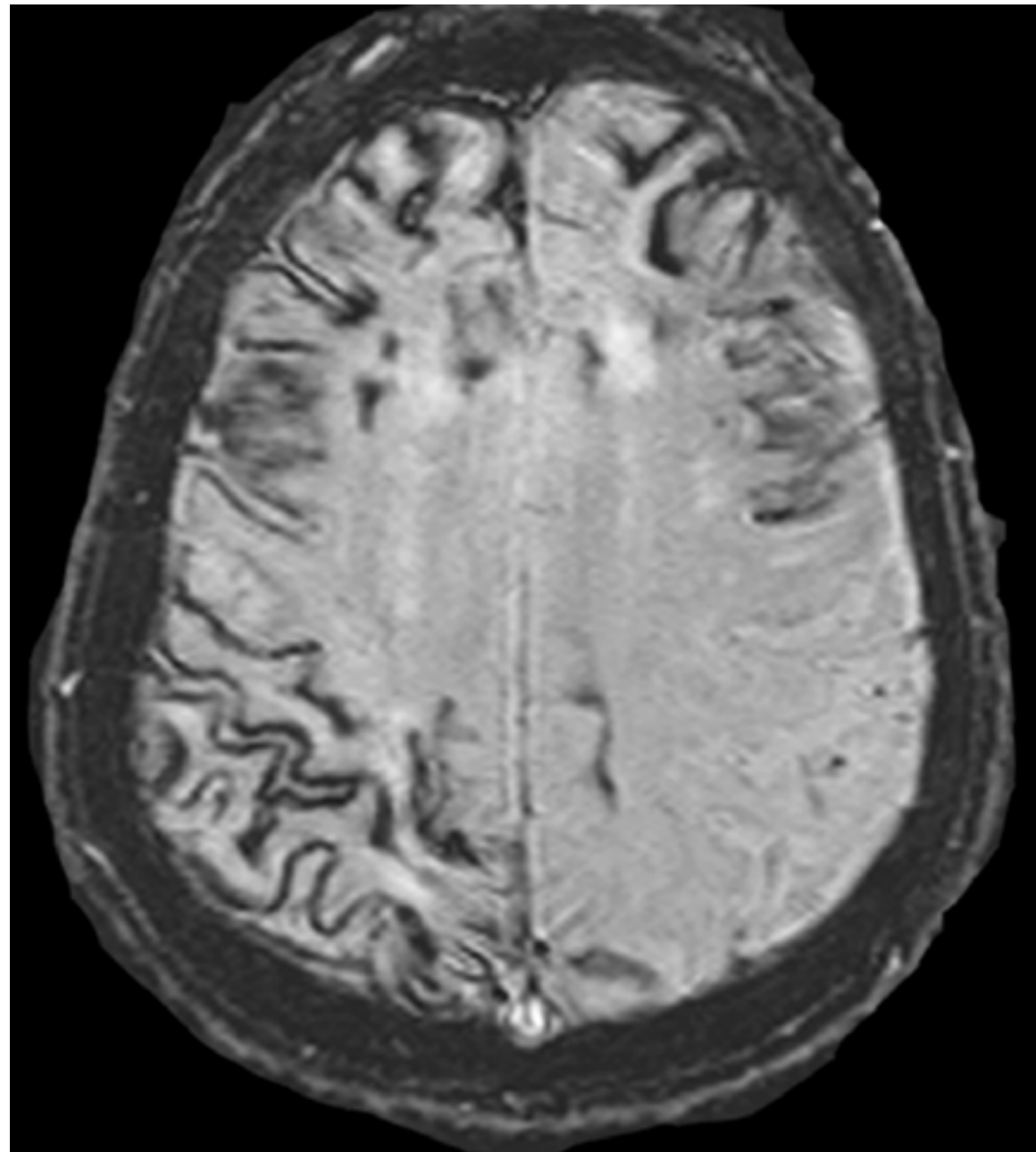
- **Bilan neuropsychologique:** **MMS 20/30**, franc syndrome amnésique visuo-verbal de profil temporal interne associé à un syndrome dysexécutif
- **EEG:** tracé de fond légèrement ralenti et mal spatialisé avec quelques irrégularités temporales droites, **pas d'anomalie épileptique**
- **Bilan bio** RAS; **ECG** : FA permanente connue; **ETSA:** pas de sténose significative
- **IRM cérébrale:**





En plus de cette image:

- Pas de nouvelles lésions ischémiques
- Quelques nouveaux microbleeds



Ginette, 85 ans, suite...

Diagnostic retenu: tableau clinique et neuropsychologique évoquant une pathologie neurodégénérative de type **maladie d'Alzheimer** probable associée à une **probable angiopathie amyloïde**

Que vous évoquent ces signes cliniques?

Manifestations neurologiques focales déficitaires transitoires

Challenge diagnostic

- AIT
- Epilepsie
- Migraine avec aura

- Commun en cas d'angiopathie amyloïde (14% des patients)
- Quelques minutes (< 30 min), stéréotypés, diffusion
- Symptômes positif ou négatif (cheiro-oral)
- Association avec hémorragie corticale
- **→ Risque hémorragique ++++ (24.5% à 2 mois, 45% à 1 an)**



Ginette, 85 ans, suite...

Diagnostic retenu: tableau clinique et neuropsychologique évoquant une pathologie neurodégénérative de type **maladie d'Alzheimer** probable associée à une **probable angiopathie amyloïde**

Que vous évoquent ces signes cliniques?

Manifestations neurologiques focales déficitaires transitoires

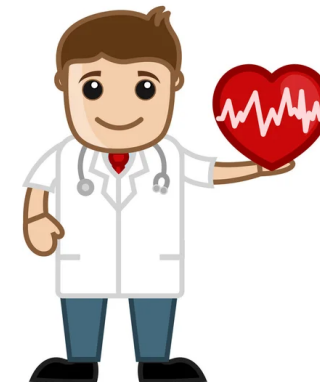
J'anticoagule : Non

CHA₂-DS₂-VASc: 8 → risque cardioembolique (AVC, AIT, embolies): **18% à 1 AN**

TFNE → **risque hémorragie cérébrale 44% à 1 an**

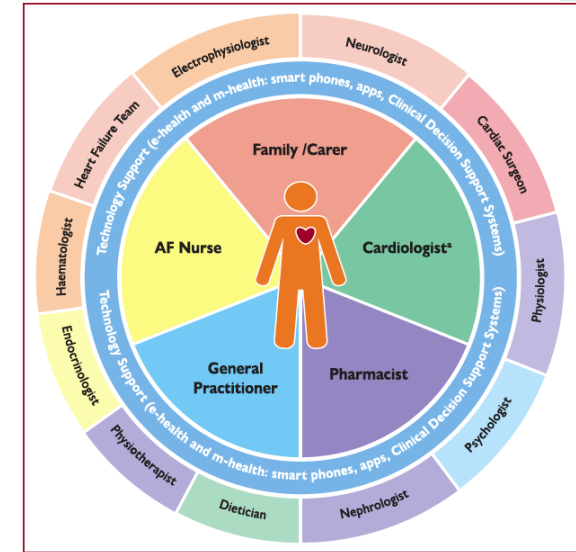
Autres ?

- Fermeture de l'auricule
- Rajout d'un antiépileptique?
- **Suivi, optimisation thérapeutique, traitement du SAS**

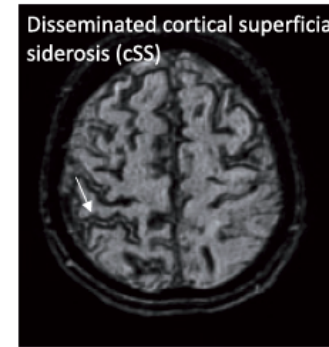
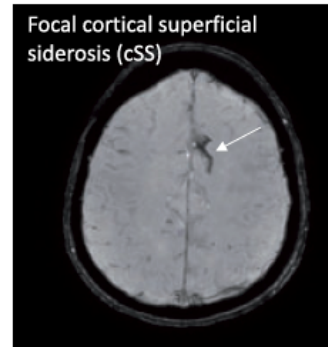
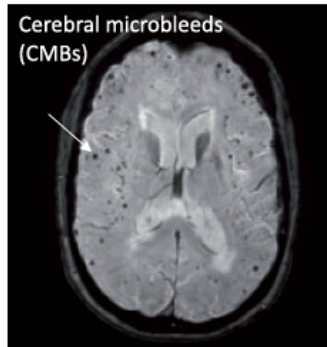
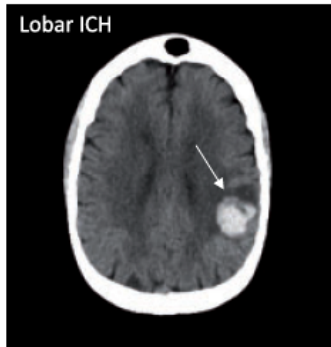




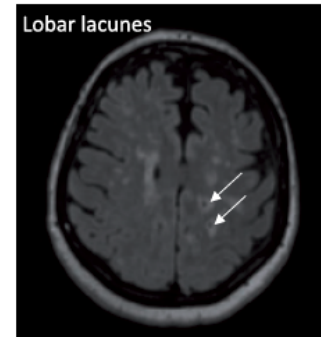
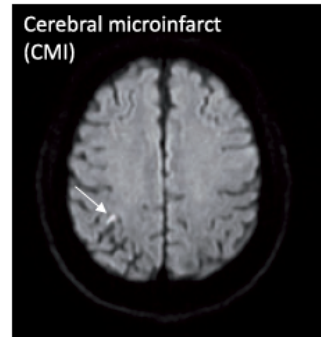
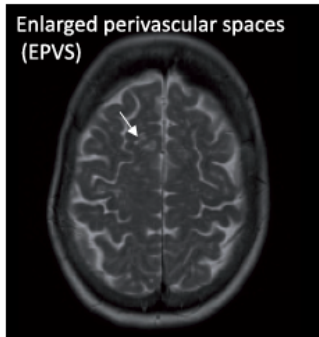
MESSAGES CLÉS



Hemorrhagic Lesions



Non-hemorrhagic Lesions



+ Attention aux manifestations neurologiques focales transitoires !!!

Perspectives

- Modifications des scores de risque hémorragique
- Futurs essais

