

Les angiopathies amyloïdes cérébrales

Les angiopathies amyloïdes cérébrales se caractérisent par la présence de dépôts protéiques dans la paroi des vaisseaux cérébraux. Leur présentation est variable, des formes asymptomatiques aux atteintes sévères de la paroi vasculaire. Elles sont souvent méconnues en l'absence d'examen anatomopathologique.

Didier Leys*, Catherine Masson**, Luc Buee***

Les angiopathies amyloïdes cérébrales se caractérisent par des dépôts protéiques dans la paroi des vaisseaux cérébraux (1). Leur présentation est variable, de la présence de dépôts amyloïdes asymptomatiques dans la paroi de vaisseaux cérébraux normaux, à une atteinte sévère de la paroi artérielle (2), associée à des hémorragies cérébrales, des infarctus cérébraux ou des leuco-encéphalopathies, avec ou sans démences (3). Elles restent souvent méconnues en l'absence d'examen anatomopathologique (4).

Le terme "amyloïde" est utilisé pour décrire des dépôts de protéine ayant des caractéristiques physiques communes : leur configuration β -plissée, donnant une biréfringence verte en lumière polarisée après coloration par le rouge Congo, leur structure fibrillaire, et leur insolubilité (1). Les substances amyloïdes sont fluorescentes en lumière ultra-violet après coloration par la thioflavine S ou T (1, 4). La caractérisation biochimique est la base de leur classification.

Tous les cas connus d'angiopathies amyloïdes héréditaires ont une transmission autosomale dominante (5). Si elles ne concernent que quelques familles, ces formes héréditaires sont

un modèle pour la connaissance de l'angiopathie amyloïde A β sporadique ou l'angiopathie amyloïde A β de la maladie d'Alzheimer (5).

Les dépôts amyloïdes associés à la présence de malformations, de lésions post-radiques, de plasmocytomes ou des lésions pseudo-tumorales appelées amyloïdomes sont exclues de la présente revue.

LES ANGIOPATHIES AMYLOÏDES CÉRÉBRALES A β

Le peptide A β est le produit de la protéolyse d'un précurseur de grande taille, le précurseur de la protéine A β amyloïde (APP) qui est un récepteur de surface membranaire codé par le chromosome 21 (5). Les transcriptions dominantes de ce gène sont appelées APP 695, APP 751 et APP 770 (5). L'APP 695 est la forme prédominante dans le tissu neuronal, alors que l'APP 751 est le variant prédominant dans d'autres structures (5).

L'angiopathie amyloïde cérébrale A β est limitée aux artères cérébrales et a été mise en évidence dans différentes situations cliniques : l'angiopathie amyloïde cérébrale sporadique, forme la plus fréquente,

certaines angiopathies amyloïdes héréditaires (types Hollandais, Flamand et Italien), la maladie d'Alzheimer et la trisomie 21 (5).

• Forme sporadique de l'angiopathie amyloïde cérébrale A β

• Epidémiologie

La plupart des angiopathies amyloïdes cérébrales A β sont sporadiques et découvertes à l'autopsie de sujets âgés décédés de pathologies extra-neurologiques, de patients atteints de maladie d'Alzheimer ou de trisomies 21 (5).

Selon les critères de sélection des patients et les colorations utilisées,

la prévalence de l'angiopathie amyloïde cérébrale sporadique est très variable selon les études, mais toutes suggèrent qu'elle est fréquente chez les sujets âgés. Dans les études de population, l'incidence annuelle des hémorragies lobaires

varie de 30 à 40 pour 100 000 après l'âge de 70 ans (6, 7), et l'angiopathie amyloïde cérébrale est responsable d'environ 1/3 d'entre elles (6, 7). La prévalence de l'angiopathie amyloïde cérébrale A β augmente avec l'âge : 2,3 % entre 65 et 74 ans (8), 12,1 % après 85 ans (8) et jusqu'à 75 % après 90 ans (9). Dans la maladie d'Alzheimer, la

L'angiopathie amyloïde cérébrale sporadique est fréquente chez les sujets âgés.

* Service de neurologie et pathologie neurovasculaire. Hôpital Roger Salengro, Lille

** Service de Neurologie. Hôpital Beaujon. Université Paris VII, Faculté de Médecine Xavier Bichat, Paris

*** INSERM U 422. Faculté de Médecine, Lille

CLINIQUE

prévalence de l'angiopathie amyloïde cérébrale varie de 25 à 100 % (2, 8, 10, 11), et 5,1 % des patients ont des hémorragies intracérébrales en rapport avec une angiopathie amyloïde cérébrale (8).

• Anatomopathologie

L'angiopathie amyloïde cérébrale sporadique A β atteint les artères de petits et moyens calibres, les veines corticales et lepto-méningées et, dans les cas sévères, les capillaires corticaux. Tous les vaisseaux cérébraux peuvent être affectés mais ceux de la substance blanche et de la moelle sont généralement épargnés.

A côté des dépôts amyloïdes A β , des modifications non spécifiques sont également trouvées chez les 2/3 des patients (2, 11, 12). Les lésions associées sont plus sévères dans les formes familiales ou sporadiques d'angiopathie amyloïde cérébrale A β que dans la maladie d'Alzheimer ou dans le cadre du vieillissement normal. La sévérité des dépôts amyloïdes et la présence de nécrose fibrinoïde sont en relation étroite avec la survenue d'hémorragies cérébrales (2).

L'angiopathie amyloïde cérébrale sporadique A β peut être associée à d'autres lésions cérébrales telles que des plaques séniles, des dystrophies neuritiques, et des lésions de dégénérescence neurofibrillaire, témoins d'une phosphorylation anormale des protéines Tau (13). Ces dépôts amyloïdes vasculaires A β pourraient jouer un rôle dans la constitution des plaques séniles, mais qu'il y ait ou non un continuum entre l'angiopathie amyloïde cérébrale et les lésions cérébrales de la maladie d'Alzheimer reste un sujet de controverse.

• Manifestations cliniques

La plupart des angiopathies amy-

loïdes cérébrales sont silencieuses et de simple découverte fortuite à l'occasion de l'autopsie.

Les hémorragies cérébrales récidivantes sont les manifestations cliniques les plus fréquentes des angiopathies amyloïdes cérébrales sporadiques A β . L'angiopathie amyloïde cérébrale serait responsable de 4 à 17 % de toutes les hémorragies cérébrales, et vraisemblablement plus chez les sujets très âgés (14). En raison de la coexistence possible d'une hypertension artérielle, l'hémorragie ne peut toutefois pas toujours être attribuée avec certitude à l'angiopathie amyloïde A β . Les hémorragies cérébrales associées aux formes sporadiques d'angiopathie amyloïde

cérébrale A β sont lobaires et surviennent plus fréquemment dans les régions frontales (15), bien que les lésions d'angiopathie amyloïde cérébrale prédominent dans les régions postérieures. La présentation clinique

n'est pas spécifique, mais les céphalées et les crises (15) et les récurrences (16) sont fréquentes.

L'ischémie cérébrale pourrait être plus fréquente que les hémorragies cérébrales (12). Elle consiste généralement en de multiples infarctus corticaux de petites tailles qui peuvent se révéler sous forme d'accidents ischémiques transitoires (3).

Des leucoencéphalopathies diffuses sans spécificité ont aussi été décrites dans l'angiopathie amyloïde sporadique. Elles peuvent être asymptomatiques ou associées à des hémorragies ou des infarctus cérébraux. Les cas sévères sont rares (17). Une hypoperfusion chronique de la substance blanche vascularisée par des artères perforantes longues prenant naissance dans les vaisseaux lepto-

méningés touchés par l'angiopathie amyloïde, serait à l'origine de ces leucoencéphalopathies (17). Dans de rares cas, les leucoencéphalopathies peuvent avoir une présentation clinique et radiologique évocatrice d'un processus tumoral : de tels cas sont généralement diagnostiqués à la biopsie et sont souvent améliorés par les corticoïdes (3, 18).

Les démences sont fréquentes dans l'angiopathie amyloïde cérébrale sporadique A β et peuvent être liées à la présence des lésions vasculaires multiples (infarctus, hémorragie), une leucoencéphalopathie, et une maladie d'Alzheimer associée (19). Des cas de démence d'évolution rapide ont été rapportés soit de façon isolée (19), soit en association avec une angéite du système nerveux (19, 20).

• Diagnostic

Les données radiologiques n'ont pas de spécificité. La technique radiologique la plus utile à l'approche diagnostique de l'angiopathie amyloïde cérébrale est l'imagerie par résonance magnétique (IRM) avec des séquences d'échos de gradient sensibles aux hémorragies, même quand elles sont de petite taille. Les arguments les plus importants en faveur d'une angiopathie amyloïde cérébrale sporadique A β sont la survenue d'hémorragies lobaires et la découverte en IRM d'une ou de plusieurs hémorragies préexistantes de petite taille, présentes dans les 3/4 des hémorragies cérébrales associées aux angiopathies amyloïdes cérébrales sporadiques A β (4). L'IRM avec les séquences d'échos des gradients permet également d'évaluer l'évolutivité de la maladie par l'apparition de nouvelles hémorragies (21).

L'examen anatomopathologique en cas d'intervention sur un hématome est le meilleur moyen de faire le diagnostic d'angiopathie amyloïde cérébrale sporadique A β (19). Toutefois, la fréquence des hémorragies cérébrales

Les démences sont fréquentes dans l'angiopathie amyloïde cérébrale sporadique A β .

dues aux biopsies cérébrales chez des patients présentant une angiopathie amyloïde cérébrale sporadique A β , en réduit les indications à un petit nombre de patients.

La génétique n'est pas utile au diagnostic car les mutations qui ont été décrites dans les formes familiales d'angiopathies amyloïdes cérébrales A β ne sont pas retrouvées dans les formes sporadiques.

• Angiopathies amyloïdes cérébrales héréditaires A β

• Angiopathie amyloïde hémorragique cérébrale héréditaire de type hollandais

Cette affection, également appelée HCDHWA-D (*Hereditary Cerebral Dominant Hemorrhages With Amyloid - Dutch type*), a une transmission autosomale dominante et est caractérisée par la survenue d'hémorragies cérébrales récidivantes au cours des quatrième et cinquième décennies (22-24).

Les données anatomo-pathologiques sont proches de celles observées dans les formes sporadiques, mais les dégénérescences neurofibrillaires des neurones sont rares, les anomalies de substance blanche précoces et les hémorragies plus fréquemment postérieures.

L'angiopathie amyloïde hollandaise est caractérisée par la répétition d'hémorragies cérébrales entre 30 et 60 ans (22-24). Les patients qui survivent à ces hémorragies développent une démence évoluant par à coup (25). Une démence progressive sans accident vasculaire est également possible (24). La présence de crises de migraine, de déficits neurologiques transitoires, et de crises épileptiques est également fréquente. Le diagnostic est difficile en l'absence

d'une histoire familiale franche.

L'anomalie génétique responsable de la maladie est une mutation ponctuelle du gène de l'APP localisée sur le chromosome 21, aboutissant à la formation d'un APP anormal (26). La mutation génétique entraîne une modification d'un acide aminé au codon 693, un acide glutamique étant transformé en glutamine (2). La pénétrance du gène est quasi-complète (23). Différentes mutations du gène de l'APP aux codons 692, 693 et 694 sont responsables de formes familiales d'angiopathies amyloïdes cérébrales.

C'est la mise en évidence de la mutation génétique qui en apportera la certitude [26]. Ce test est disponible en routine à l'Université de Leiden (5).

• Angiopathie amyloïde hémorragique cérébrale héréditaire de type flamand

Une seule famille des Pays-Bas (le qualificatif de "Flamand" est lié à l'identification du gène par une équipe d'Antwerpen) a été rapportée (21). Cette famille hollandaise particulière

(également appelée "famille 1302") présentait une angiopathie amyloïde cérébrale A β suivie sur 4 générations (21). La plupart des patients présentaient en fait une maladie d'Alzheimer à début précoce, et quelques-uns seulement ont présenté des hémorragies cérébrales

vers l'âge de 40 ans. L'angiopathie amyloïde cérébrale A β a été identifiée chez un seul patient qui a dû être opéré pour une hémorragie cérébrale. Ce patient avait des dépôts A β diffus, quelques plaques séniles, et pas de dégénérescence neurofibrillaire (21).

La mutation du gène de l'APP siège au niveau du codon 692 (alanine transformée en glycine) et est donc

très proche de celle observée au codon 693 dans l'angiopathie amyloïde hollandaise (21). Toutefois, l'expression clinique diffère considérablement de l'angiopathie amyloïde hollandaise. Il a été montré que l'APP692 et l'APP693 ont des effets différents sur la sécrétion d'A β au plan expérimental (27).

• Angiopathie amyloïde hémorragique cérébrale héréditaire de type italien

Deux familles italiennes qui présentaient une angiopathie amyloïde (28) ont été rapportées: les patients avaient des hémorragies lobaires et une démence. L'affection est liée à une mutation du gène de l'APP sur le codon 693 mais cette mutation est différente de celle observée dans la forme hollandaise.

• Angiopathie amyloïde hémorragique cérébrale héréditaire de type Iowa

Récemment, une mutation du codon 694 de l'APP (substitution d'une asparagine par un acide aspartique) responsable d'une angiopathie amyloïde cérébrale sévère a été rapportée dans une famille de l'Iowa (29). Les patients avaient une démence progressive débutant entre 50 et 60 ans et l'imagerie montrait une leucoencéphalopathie, des calcifications occipitales gyriiformes et de petites lésions hémorragiques corticales. Dans le cas autopsique, l'angiopathie amyloïde sévère était associée à des dégénérescences neurofibrillaires diffuses et abondantes et à des plaques séniles (29).

ANGIOPATHIE AMYLOÏDE CÉRÉBRALE HÉRÉDITAIRE À CYSTATINE C

L'angiopathie amyloïde cérébrale héréditaire à cystatine C, ou HCAAI (*Hereditary Cystatine C Amyloid Angiopathy-Islandic type*), est une affection autosomale dominante rare limitée au parenchyme cérébral. Huit familles islandaises ont été décrites (30). Une mutation ponctuelle (leucine en glutamine) au codon 68 sur

L'angiopathie amyloïde hollandaise est caractérisée par la survenue d'hémorragies cérébrales récidivantes entre 30 et 60 ans.

CLINIQUE

Tableau 1 - Présentations cliniques possibles des angiopathies amyloïdes cérébrales.
Modifié d'après Haan(5).

1. Hémorragies cérébrales lobaires récidivantes
2. Hémorragies cérébrales lobaires multiples
3. Hémorragies cérébrales lobaires avec leucoencéphalopathie
4. Leucoencéphalopathie inexplicite
5. Démence plus hémorragie cérébrale lobaire (avec ou sans leucoencéphalopathie)
6. Hémorragie cérébrale lobaire au cours d'un traitement anticoagulant ou thrombolytique
7. Tout symptôme neurologique chez un parent d'un sujet atteint de forme héréditaire d'angiopathie amyloïde cérébrale
8. Dans certaines familles, la survenue d'une ataxie, d'une spasticité ou d'une démence progressive



le gène de la cystatine localisée sur le chromosome 20 (31) en est responsable. La cystatine C est un inhibiteur puissant de plusieurs protéases cystéines. L'agrégation de la cystatine C à des concentrations physiologiques est augmentée de 60 % à 40 °C par rapport à 37 °C (32).

Les premières manifestations cliniques surviennent entre 20 et 30 ans, sous forme d'hémorragies cérébrales récidivantes qui prédominent au niveau des jonctions cortex-substance blanche et dans les noyaux gris centraux. Les infarctus cérébraux y sont rares. Une démence est possible chez les survivants (30). Les patients peuvent rester en état stable pendant plusieurs années entre les hémorragies (30). Une survie au-delà de 50 ans est exceptionnelle (5). L'autopsie montre de multiples hémorragies cérébrales d'âge différent et des dépôts amyloïdes étendus dans la paroi des vaisseaux cérébraux et lepto-méningés. L'atteinte de la microcirculation distale et des capillaires est habituelle. Des zones de démyélinisation peuvent aussi être observées (31), mais il n'y a pas de lésions de type Alzheimer (31). Des dépôts amyloïdes peuvent aussi être présents en dehors de l'encéphale, par exemple dans les ganglions lymphatiques, la rate, les glandes salivaires, les glandes séminales, les testicules et la peau (5), mais ces dépôts extracérébraux sont asymptomatiques. Un test diagnostique par PCR est disponible (33).

AMYLOÏDOSE GELSOLINE

L'amyloïdose gelsoline ou amylose familiale de type finlandais est une affection autosomale dominante systémique, où des mutations du gène de la gelsoline ont été décrites sur le chromosome 9 au codon 654 (acide aspartique en asparagine et acide aspartique en tyrosine) (34). La gelsoline se dépose dans les vaisseaux de la substance grise et la substance blanche de l'encéphale et de la moelle. Les manifestations cliniques sont caractérisées par une démence et des troubles comportementaux. L'IRM montre habituellement des lésions de la substance blanche (34).

ANGIOPATHIE AMYLOÏDE CÉRÉBRALE À TRANSTHYRÉTINE

L'angiopathie amyloïde à transthyrétine (ou amyloïdose oculoleptoméningée familiale) est une affection autosomale dominante caractérisée par des épisodes de migraine hémiplégique, une démence, des crises épileptiques, des accidents vasculaires cérébraux, et des modifications oculaires (35). Les dépôts amyloïdes sont localisés dans les vaisseaux lepto-méningés et rétiniens. Les vaisseaux cérébraux sont habituellement épargnés mais des hémorragies superficielles peuvent survenir. Deux cas français de formes récidivantes d'hémorragies sous-arachnoïdiennes ont été rapportés au cours desquelles des dépôts amy-

loïdes ont été découverts dans les vaisseaux lepto-méningés (36) : un nouveau variant (Gly53Glu) a été identifié au codon 53, une glycine étant substituée à un acide glutamique.

L'angiopathie amyloïde à transthyrétine a été également décrite dans les neuropathies amyloïdes familiales de type 1, mais elles sont alors généralement asymptomatiques.

ANGIOPATHIE AMYLOÏDE CÉRÉBRALE À PROTÉINE PRION (PrP)

Les affections héréditaires à PrP, en rapport avec des mutations du gène de la PrP situé au niveau du chromosome 20, sont la maladie de Creutzfeldt-Jakob familiale, la maladie de Gertsmann-Straussler-Scheinker et l'insomnie fatale familiale. Dans une famille ayant une démence progressive proche d'une maladie d'Alzheimer et une mutation du gène de la PrP au codon 145, une angiopathie amyloïde sévère à PrP a été décrite (37).

ANGIOPATHIES AMYLOÏDES DE NATURE BIOCHIMIQUE INCONNUE

● Angiopathie amyloïde de type Worster-Drought (type britannique)

L'angiopathie amyloïde de type britannique (38) est une affection autosomale dominante rare caractérisée

par une démence progressive avec spasticité et ataxie, et la présence d'anomalies diffuses de la substance blanche (38).

Le début clinique se fait généralement dans la cinquième décennie et la durée moyenne d'évolution est d'environ 10 ans. Les accidents vasculaires sont rares. A l'autopsie, les patients ont de multiples petites hémorragies cérébrales et des lacunes, une angiopathie amyloïde et des plaques séniles dans l'hippocampe et le cervelet.

L'angiopathie amyloïde touche les petits vaisseaux intracérébraux de moins de 150 microns, les petits vaisseaux lepto-méningés encéphaliques et médullaires, mais pas d'autres organes. Des lésions artériosclérotiques sont fréquemment associées ainsi que des plaques séniles. La nature biochimique des dépôts amyloïdes reste inconnue.

L'anomalie génétique siège sur le gène BRI localisé sur le chromosome 13 (39).

● Angiopathie amyloïde familiale de type danois

Cette affection familiale également appelée "heredopathia ophthalmoto-encephalica" associe cataracte, surdité, ataxie progressive et démence en rapport avec une mutation du gène BRI sur le chromosome 13 (40).

STRATÉGIE PRATIQUE FACE À UNE SUSPICION D'ANGIOPATHIE AMYLOÏDE

Le diagnostic des angiopathies amyloïdes cérébrales ne peut être posé avec certitude que sur l'examen histologique de matériel opératoire ou autopsique. Toutefois, il existe des circonstances cliniques au cours desquelles le diagnostic doit être évoqué (Tab. 1). Des critères de diagnostic utiles en pratique clinique ont été proposés (Tab. 2). Dans la forme hollandaise, le diagnostic prénatal soulève des difficultés d'ordre éthique pour une affection dont l'histoire naturelle n'est pas connue et qui est

Tableau 2 - Critères de diagnostic d'angiopathie amyloïde cérébrale (41).

Angiopathie amyloïde cérébrale certaine

Examen post-mortem complet démontrant :

- la présence d'une hémorragie lobaire corticale ou cortico-sous-corticale
- et la présence d'une angiopathie amyloïde cérébrale sévère
- et l'absence d'autre diagnostic

Angiopathie amyloïde cérébrale probable avec preuve anatomo-pathologique

Données cliniques et anatomo-pathologiques (chirurgical ou autopsique) démontrant :

- la présence d'une hémorragie lobaire corticale ou cortico-sous-corticale
- et la présence d'amyloïde sur le matériel prélevé
- et l'absence d'autre diagnostic

Angiopathie amyloïde cérébrale probable

Données cliniques et IRM montrant :

- âge > 60 ans
- et la présence d'hémorragies multiples lobaires corticales ou cortico-sous-corticales
- et l'absence d'autre diagnostic

Angiopathie amyloïde cérébrale possible

Données cliniques et IRM montrant :

- âge > 60 ans
- et la présence d'une hémorragie lobaire corticale ou cortico-sous-corticale unique ou d'un siège inhabituel (tronc cérébral, etc.)
- et l'absence d'autre cause à l'hémorragie

compatible avec une vie normale pendant 40 ans ou plus (5).

Il n'y a pas de raison de traiter les hémorragies sur angiopathie amyloïde d'une façon différente des autres hémorragies cérébrales. Toutefois, lorsqu'un patient est suspecté d'angiopathie amyloïde cérébrale, la chirurgie doit être évitée à chaque fois que possible car le risque de récurrence hémorragique post-opératoire est important, alors que l'évolution est globalement favorable (14).

L'angiopathie amyloïde cérébrale est la seule cause d'accident vasculaire cérébral qui ne dispose à ce jour d'aucune mesure préventive efficace. La question de l'impact du traitement anti-thrombotique sur l'évolution d'une angiopathie amyloïde cérébrale n'est pas résolue. Par précaution, il est conseillé d'éviter les antiplaquettaires et les anticoagulants à chaque fois que cela est possible, et de traiter les facteurs de risque d'hémorragie cérébrale. Un traitement précoce des épisodes fébriles pour-

rait réduire la formation de dépôts amyloïdes dans la forme islandaise, en ralentissant la formation d'agrégats de cystatine C (32).

CONCLUSION

Une meilleure connaissance des mécanismes aboutissant à la formation de dépôts amyloïdes est maintenant nécessaire pour déterminer comment bloquer la cascade pathologique des événements. L'analyse biochimique des vaisseaux amyloïdes, les études génétiques des formes dites sporadiques, et la détermination des facteurs favorisant la formation de dépôts amyloïdes sont actuellement les principales voies de recherche. ■

MOTS-CLÉS

ANGIOPATHIES AMYLOÏDES CÉRÉBRALES, PLAQUES AMYLOÏDES, HÉMORRAGIE CÉRÉBRALE, DÉMENCE, MALADIE D'ALZHEIMER

BIBLIOGRAPHIE

1. Glenner GG. Amyloid deposits and amyloidosis. The β -fibrilloses. *New Engl J Med* 1980; 302: 1283-92.
2. Vonsattel JP, Myers RH, Hedley-Whyte ET et al. Cerebral amyloid angiopathy without and with cerebral hemorrhages: a comparative histological study. *Ann Neurol* 1991; 30: 637-49.
3. Greenberg SM, Vonsattel JP, Stakes JW et al. The clinical spectrum of cerebral amyloid angiopathy: presentations without lobar hemorrhages. *Neurology* 1993; 43: 2073-79.
4. Greenberg SM. Cerebral amyloid angiopathy. Prospects for clinical diagnosis and treatment. *Neurology* 1998; 51: 690-94.
5. Haan J. Cerebral amyloid angiopathies. In: Medical conditions predisposing to stroke. D. Leys (ed.). London: Remedica, 2001 (sous presse).
6. Broderick J, Brott T, Tomsick T et al. Lobar hemorrhage in the elderly. The undiminishing importance of hypertension. *Stroke* 1993; 24: 49-51.
7. Schutz H, Bodeker RH, Damian M et al. Age-related spontaneous intracerebral hematoma in a German community. *Stroke* 1990; 21: 1412-18.
8. Greenberg S, Hyman B. Cerebral amyloid angiopathy and apolipoprotein E: bad news for the good allele? *Ann Neurol* 1997; 41: 701-02.
9. Yamada M, Tsukagoshi H, Otomo E et al. Cerebral amyloid angiopathy in the aged. *J Neurol* 1987; 234: 371-76.
10. Glenner GG, Henry JH, Fujihara S. Congophilic angiopathy in the pathogenesis of Alzheimer's degeneration. *Ann Pathol* 1981; 1: 120-29.
11. Mandybur TI. The incidence of cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer's disease. *Neurology* 1975; 25: 120-26.
12. Okasaki H, Reagan TJ, Campbell RJ. Clinicopathologic studies of primary cerebral amyloid angiopathy. *Mayo Clin Proc* 1979; 54: 22-31.
13. Delacourte A, D efossez A, Persuy P et al. Observation of morphological relationships between blood vessels and degenerative neurites in Alzheimer's disease. *Virch Arch* 1987; 411: 199-204.
14. Regli F. Cerebral amyloid angiopathy. In: Handbook of Clinical Neurology. Vascular disease (part II). Amsterdam: Elsevier Science, 1989: 333-44.
15. Kase CS, Mohr JP. General features of intracerebral hemorrhage. In: Stroke-pathophysiology, diagnosis and management. Barnett HLM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM, eds. New York: Churchill Livingstone, 1986: 497-523.
16. Cosgrove GR, Leblanc R, Meagher-Villemure K et al. Cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 1985; 35: 625-31.
17. Gray F, Dubas F, Roulet E et al. Leukoencephalopathy in diffuse hemorrhagic cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 1985; 18: 54-59.
18. De Broucker T, H enin D, Claquin G et al. Angiopathie amyloide c erbrale   présentation pseudotumorale: 2 cas d'évolution spontan ement favorable. *Rev Neurol* 2000; 156: 747-52.
19. Probst A, Ulrich J. Amyloid angiopathy combined with granulomatous angitis of the central nervous system: report on two patients. *Clin Neuropathol* 1985; 4: 250-59.
20. Masson C, Hénin D, Colombani JM et al. Un cas d'angéite c erbrale   cellules géantes associ e   une angiopathie amyloide c erbrale. Evolution favorable sous traitement corticoide. *Rev Neurol (Paris)* 1998; 154: 695-98.
21. Hendriks L, van Duijn CM, Cras P et al. Presenile dementia and cerebral hemorrhage linked to a mutation at codon 692 of the β -amyloid precursor protein gene. *Nature Genetics* 1992; 1: 218-21.
22. Haan J, Roos RAC, Briet PE et al. Hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis-Dutch type. *Clin Neurol Neurosurg* 1989; 81: 285-90.
23. Luyendijk W, Bots GTAM, Vegter-Van der Vis M et al. Hereditary cerebral hemorrhage caused by cortical amyloid angiopathy. *J Neurol Sci* 1988; 85: 267-80.
24. Wattendorf AR, Bots GTAM, Went LN et al. Familial cerebral amyloid angiopathy presenting as recurrent cerebral hemorrhage. *J Neurol Sci* 1982; 55: 121-35.
25. Haan J, Algra PR, Roos RAC. Hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis-Dutch type: Clinical and CT analysis of 24 cases. *Arch Neurol* 1990; 47: 649-53.
26. Bakker E, van Broeckhoven C, Haan J et al. DNA-diagnosis for hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis (Dutch type). *Am J Hum Gen* 1991; 49: 518-21.
27. De Jonghe C, Zehr C, Yager D et al. Flemish and Dutch mutations in amyloid beta precursor protein have different effects on amyloid beta secretion. *Neurobiol Dis* 1998; 5: 281-86.
28. Bugiani O, Padovani A, Magoni M et al. An Italian type of HCHWA. *Neurobiol Aging* 1998; S238.
29. Grabowski TJ, Cho HS, Vonsattel JP et al. Novel amyloid precursor protein mutation in an Iowa family with dementia and severe cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 2001; 49: 697-705.
30. Jansson O, Palsdottir A, Gudmundsson G. An isolate of families in the South of Iceland suspected of hereditary cystatin C amyloid angiopathy. In: Amyloid and amyloidosis. Isobe T, Araki S, Uchino F, Kito S, Tsubura E, eds. New York: Plenum Press, 1987: 579-84.
31. Palsdottir A, Abrahamson M, Thorsteinsson L et al. Mutation in cystatin C gene causes hereditary brain haemorrhage. *Lancet* 1988; i: 603-04.
32. Abrahamson M, Grubb A. Increased body temperature accelerates aggregation of the Leu-69>Gln mutant cystatin C, the amyloid forming protein in hereditary cystatin C amyloid angiopathy. *Proc Nat Acad Sci USA* 1994; 91: 1416-20.
33. Abrahamson M, Jonsdottir S, Olafsson I et al. Hereditary cystatine-C amyloidosis. Identification of the disease causing mutation and specific diagnosis by polymerase chain reaction based analysis. *Hum Gen* 1992; 89: 337-80.
34. Kiuru S, Salonen O, Haltia M. Gelsolin-related spinal and cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 1999; 45: 305-11.
35. Uitti RJ, Donat JR, Rozdilsky B et al. Familial oculoleptomeningeal amyloidosis: report of a new family with unusual features. *Arch Neurol* 1988; 45: 1118-22.
36. Ellie E, Camou F, Vital A et al. Recurrent subarachnoid hemorrhage associated with a new transthyretin variant (Gly53Glu). *Neurology* 2001; 57: 135-37.
37. Ghetti B, Piccardo P, Spillantini MG et al. Vascular variant of prion protein cerebral amyloidosis with tau-positive neurofibrillary tangles: The phenotype of the stop codon 145 mutation in PRNP. *Proc Nat Acad Sci USA* 1996; 93: 744-48.
38. Griffiths RA, Mortimer TF, Oppenheimer DR et al. Congophilic angiopathy of the brain: A clinical and pathological report on two siblings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982; 45: 396-408.
39. Kim SH, Wang R, Gordon DJ et al. Furin mediates enhanced production of fibrillogenic A β 1 peptides in familial British dementia. *Nature Neurosciences* 1999; 2: 984-88.
40. Vidal R, Revesz T, Rostagno A et al. A decamer duplication in the 3' region of the BRI gene originates an amyloid peptide that is associated with dementia in a Danish kindred. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 4920-25.
41. Case records of the Massachusetts general hospital. *New Engl J Med* 1996; 335: 189-96.