

DES CRISTAUX PLEIN LA TETE

Auteurs Florian LAMY (1), Véronique QUENARDELLE (1), Catherine CANNET (2), Monica MANISOR (3), Raoul POP (3), Rémy BEAUJEU (3), Valérie WOLFF (1,4)

(1) *Unité Neurovasculaire, Hôpitaux universitaires de Strasbourg (HUS), 67098 Strasbourg*

(2) *Institut de Médecine Légale, Université Louis Pasteur, Strasbourg*

(3) *Service de Neuroradiologie Interventionnelle, HUS, 67098 Strasbourg, France*

(4) *EA 3072, Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg, Université de Strasbourg*

Introduction

Déterminer la cause d'un infarctus cérébral est un enjeu majeur thérapeutique. Malgré tous les examens en notre possession, 20 à 30 % des infarctus cérébraux restent à l'issue du bilan de cause indéterminée. Un espoir est né de l'analyse histopathologique *ex-vivo* des thrombi retirés lors des gestes de thrombectomie. Plusieurs études ont montré que cette analyse pouvait aider à différencier les causes cardio-emboliques des causes non cardio-emboliques en fonction de leur teneur en plaquettes/fibrine, globules rouges et leucocytes.

Cas clinique

Nous rapportons le cas d'une patiente de 80 ans admise en filière thrombolyse devant la survenue brutale d'une hémiparésie gauche. Dans ses antécédents il est noté une hypertension artérielle traitée, et la découverte deux mois auparavant d'une cardiopathie ischémique au cours du bilan pré-opératoire d'une prothèse totale de hanche. Elle avait alors bénéficié d'une coronarographie diagnostique mettant en évidence des lésions tritronculaires, nécessitant la réalisation d'un quadruple pontage coronarien, au décours duquel elle avait présenté un passage en fibrillation atriale (FA) considéré comme contextuel. La patiente est traitée par Kardégic® 75 mg par jour.

L'examen neurologique initial met en évidence une hémiparésie gauche aux trois étages, une déviation de la tête et du regard vers la droite, une hémiparésie gauche, une dysarthrie sévère, une hémianopsie latérale homonyme gauche et un signe de Babinski gauche, pour un score NIHSS à 16. Le reste de l'examen physique est sans particularité. L'IRM cérébrale réalisée à 3h00 du début des symptômes a permis de mettre en évidence un infarctus cérébral sylvien profond droit non visible en séquence FLAIR, avec une occlusion de l'artère cérébrale moyenne droite dans sa portion M1 (Figure 1).

L'indication d'une thrombolyse IV associée à un geste endovasculaire est retenue. La thrombolyse IV est réalisée à 3h15 du début des symptômes, suivie d'une thrombectomie mécanique à 3h45 permettant une recanalisation complète de l'artère sylvienne droite TICI 3 en un seul passage de stent retriever (Figure 2).

Un bilan étiologique est réalisé : l'ETSA retrouve une surcharge athéromateuse avec plaques calcifiées sans sténose, l'ETT une cardiopathie ischémique à fraction d'éjection ventriculaire conservée avec une discrète hypokinésie inféro-basale et une oreillette gauche légèrement dilatée. Aucun passage en fibrillation auriculaire n'est enregistré que ce soit au scope ou au Holter ECG. Le bilan biologique à l'admission retrouve essentiellement une dégradation de la fonction rénale avec un débit de filtration glomérulaire à 50 ml/min/m² contre un DFG habituel > 90 ml/min/m², s'améliorant spontanément avec un DFG de sortie à 70 ml/min/m². Le LDL cholestérol est à 0.88 g/L et l'HbA1c à 5.6%.

L'examen anatomopathologique du thrombus retiré en un fragment est réalisé (figure 3).

Problématiques

- 1- Au vu des éléments cliniques et paracliniques en votre possession, quelles hypothèses étiologiques peuvent-être formulées ?
- 2- En fonction de votre hypothèse principale, quel traitement antithrombotique en prévention secondaire proposer à terme ?

Réponses

1- Un diagnostic rare et étonnant porté grâce à l'examen histopathologique du thrombus

Une première hypothèse pourrait être une origine athéromateuse chez une patiente de 80 ans présentant plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires (âge, HTA, surpoids et une cardiopathie ischémique). Cette hypothèse est peu satisfaisante.

Compte tenu de l'âge de la patiente, de l'existence d'une cardiopathie ischémique, de la survenue sous anti-agrégant plaquettaire et d'un passage en FA un mois auparavant, une deuxième hypothèse est celle d'une origine cardio-embolique. La prévalence de la fibrillation atriale augmente avec l'âge, pouvant concerner entre 10 et 20 % des patients de plus de 80 ans. Un infarctus cérébral sur 4 après 80 ans est d'origine cardio-embolique. En absence d'éléments supplémentaires, cette hypothèse aurait été probablement retenue.

Mais, de façon inattendue, une autre hypothèse va pouvoir être proposée à la vue de l'examen histopathologique du thrombus retiré en thrombectomie. En effet, cette analyse a permis de mettre en évidence des cristaux de cholestérol sein du thrombus, permettant de poser le diagnostic d'embolie de cristaux de cholestérol (figure 3).

La maladie des emboles de cristaux de cholestérol est une des complications rares de l'athérosclérose (6 cas par million d'habitants) [1]. La première description est faite en 1862 par Peter Ludwig Panum lors d'une autopsie. Elle est secondaire à la rupture spontanée ou iatrogène de plaques athéromateuses situées dans une artère de gros calibre comme l'aorte et ses branches avec migration de cristaux de cholestérol dans les artérioles et les artères de petit et moyen calibre. Les cristaux de cholestérol sont contenus dans le centre lipidique de la plaque dont la chape fibreuse se rompt que ce soit spontanément ou mécaniquement (chirurgie, geste endovasculaire). Ces cristaux sont alors au contact du flux sanguin, peuvent migrer habituellement dans les artérioles de 250 à 500 µm. Un thrombus peut également se former au contact de ces cristaux et emboliser dans un second temps emportant des cristaux de cholestérol vers une artère de petit ou moyen calibre [3]. La maladie des emboles de cristaux de cholestérol survient dans 90% des cas chez un patient de sexe masculin, avec une moyenne d'âge de 70 ans, présentant de nombreux facteurs de risque cardiovasculaires, notamment hypertension artérielle (90%), tabagisme (70-80%) dyslipidémie (35%), diabète (16-18%). Cette pathologie peut survenir spontanément dans 12% des cas, mais elle est le plus souvent d'origine iatrogène, avec plusieurs facteurs favorisant reconnus : cathétérismes artériels (coronarographie, artériographie rénale...), traitements anticoagulants (héparine, AVK...), chirurgie cardiaque ou vasculaire (chirurgie aortique principalement), et traitements fibrinolytiques comme le rt-PA [1]. Les traitements antiagrégants ne semblent pour le moment pas incriminés. La présentation est polymorphe, avec des premiers symptômes apparaissant en général de quelques semaines à quelques mois après le facteur

favorisant. On retrouve souvent des atteintes rénale, cutanée, digestive, rétinienne et neurologique. Le système nerveux central est le quatrième site le plus touché, sous forme d'encéphalopathie réversible ou d'infarctus cérébraux, typiquement lacunaires [2]. Le diagnostic est difficile en cas d'atteinte neurologique. Celui-ci est fait soit sur une atteinte extra-neurologique associée biopsiable (comme la peau et le rein), parfois soit sur une biopsie cérébrale, soit lors de l'autopsie comme c'est le plus fréquemment décrit dans la littérature. En 1994, une série autopsique de 15 patients est publiée dans *Neurology*: les petits infarctus cérébraux avec ou sans transformation hémorragique, corticaux et/ou jonctionnels, secondaires à une occlusion de branches artérielles corticales terminales étaient les plus fréquents (9/15), mais dans 6 cas sur 15 les infarctus cérébraux étaient territoriaux avec même dans 3 cas sur 6 une occlusion proximale d'une artère du polygone de Willis par des cristaux de cholestérol associés à de la fibrine, comme dans notre cas. [5] Plus récemment, l'étude autopsique de M.A Ezzedine et al sur 29 patients retrouve quant à elle une atteinte cérébrale souvent sévère (10 comas et 4 encéphalites) associée à une atteinte rénale dans 76% des cas et des infarctus lacunaires multiples dans 47% des cas à l'IRM cérébrale qui peut être normale dans 35% des cas [2]. Si la suspicion diagnostique repose sur la triade terrain vasculaire, l'existence de facteurs favorisants et signes cliniques, une preuve histologique doit être obtenue.

Grâce à l'analyse du thrombus extrait *in vivo*, le diagnostic étiologique finalement retenu chez notre patiente est celui d'une maladie des embolies de cristaux de cholestérol à expression neurologique chez une patiente présentant plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires, deux facteurs favorisants (coronarographie et chirurgie cardiaque), une altération de la fonction rénale (spontanément résolutive) et surtout une preuve histologique.

2- Primum non nocere !

En absence de la preuve histologique pour une maladie des embolies de cristaux de cholestérol, un traitement anticoagulant en sus du traitement antiagrégant plaquettaire aurait pu être proposé devant un score de CHA₂DS₂-VASc à 5, et HAS-BLED à 3. Cependant devant la mise en évidence de cristaux de cholestérol dans le thrombus, l'adjonction d'un traitement anticoagulant risquerait d'aggraver le tableau clinique et d'être responsable de la mobilisation de nouveaux cristaux de cholestérol depuis la ou les plaques ulcérées. L'analyse histopathologique a permis d'éviter l'introduction d'un traitement potentiellement aggravant. Par ailleurs, le traitement de la maladie des embolies de cholestérol reste peu codifié, et repose avant tout sur l'éviction des facteurs favorisants, afin de limiter le risque de récurrence. Ainsi, les traitements anticoagulants et le cathétérisme artériel ou chirurgie cardiovasculaire doivent être évités à la phase aiguë. Le recours aux traitements anti-agrégants reste controversé [1, 4]. Un traitement adjuvant peut parfois être proposé : une corticothérapie à faible dose, notamment dans les formes résistantes aux traitements symptomatiques et étiologiques, l'utilisation de statine à la phase aiguë, même si leur intérêt semble surtout reposer sur la prévention de la survenue d'une maladie des embolies de cholestérol.

Conclusion

A notre connaissance, nous rapportons le premier cas de maladie des embolies de cristaux de cholestérol responsable d'infarctus cérébral secondaire à une occlusion artérielle intracrânienne proximale confirmé *in vivo* par l'analyse histologique d'un thrombus retiré lors d'une thrombectomie mécanique. Ceci a permis de redresser le diagnostic étiologique et ainsi d'adapter le traitement antithrombotique à la phase aiguë.

Références

- 1 - Belenfant X. Embolies de cristaux de cholestérol. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Cardiologie, 11-620-A-10, 2009.
- 2 – M.A. Ezzeddine, J.M. Primavera, J. Rosand, et al . Clinical characteristics of pathologically proved cholesterol emboli to the brain Neurology 2000;54;1681-1683
- 3 - Arterial embolism Michael R. Lyaker, David B. Tulman, Galina T. Dimitrova, Richard H. Pin,1 and Thomas J. Papadimos
- 4 - Belenfant X, Meyrier A, Jacquot C. Supportive treatment improves survival in multivisceral cholesterol crystal embolism. Am J Kidney Dis 1999;35:840-50
- 5 - Neurology. 1994 Jul;44(7):1231-7. Atheromatous embolism in the brain: a clinicopathologic analysis of 15 autopsy cases. Masuda J1, Yutani C, Ogata J, Kuriyama Y, Yamaguchi T

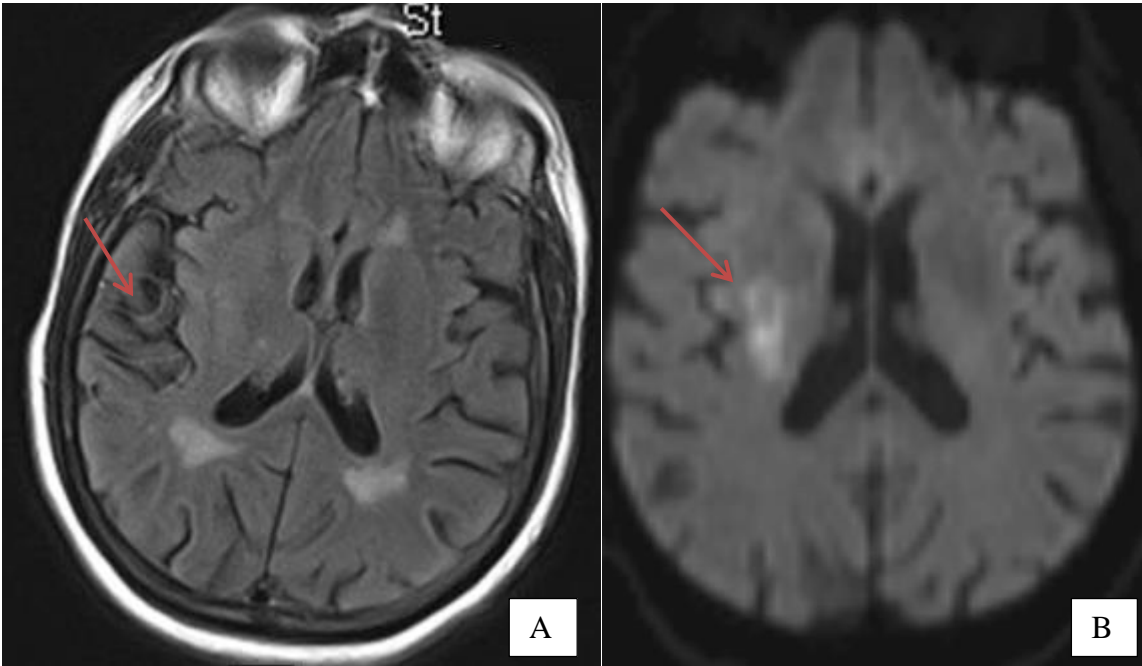


Figure 1. IRM cérébrale en coupes axiales : infarctus sylvien profond et superficiel droit visible en DIFFUSION (A) et en non visible en FLAIR mais présence de nombreux flux lents (B). Les autres séquences présentent des artéfacts de mouvement rendant l'interprétation difficile.

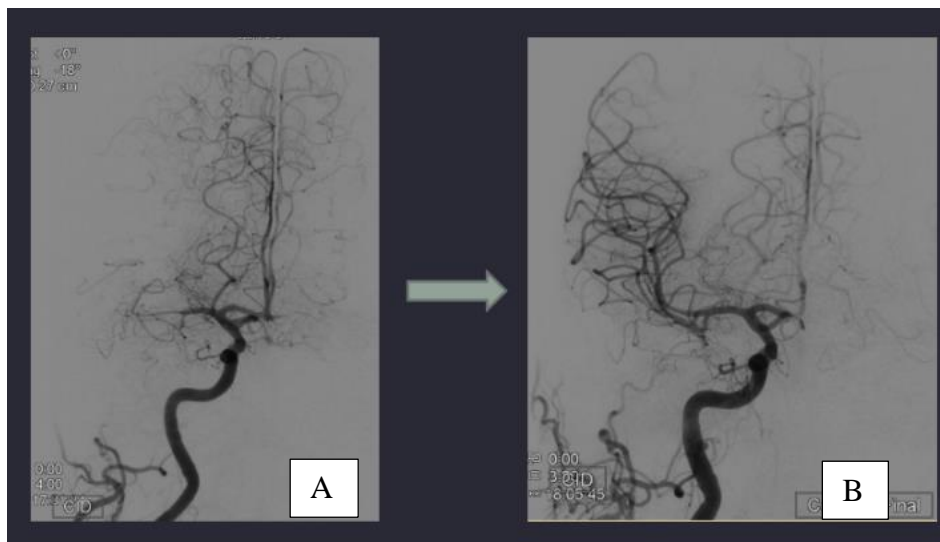


Figure 2. Angiographie avant (A) et après thrombectomie (B) montrant une recanalisation complète (TICI 3).

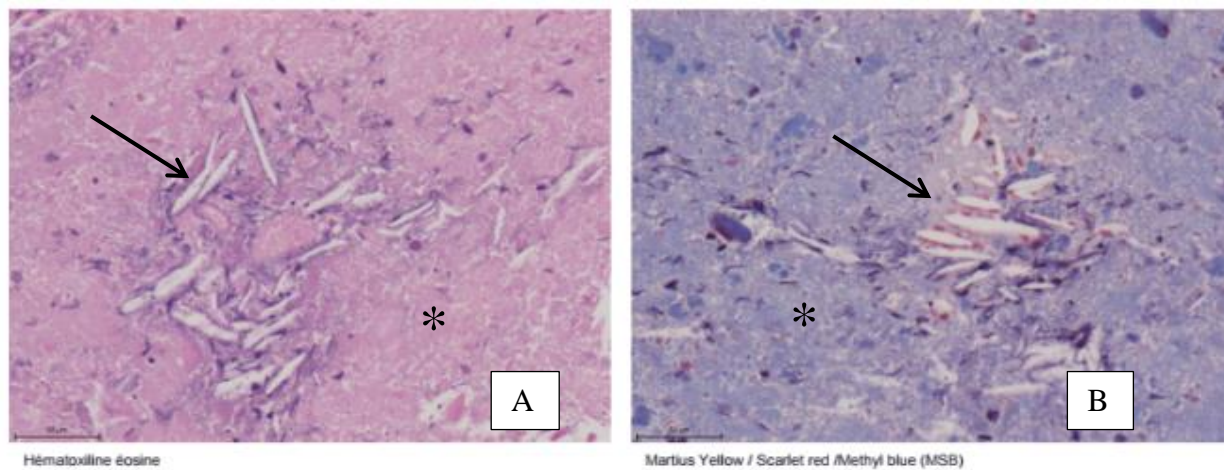


Figure 3. Analyse histopathologique du thrombus retirée en thrombectomie (A coloration hématoxiline éosine, B coloration martius yellow scarlet blue) mettant en évidence des fantômes des cristaux de cholestérol (flèches) qui sont dissouts au cours de la préparation des lames (au centre), entourés de fibrine (*).