

2023-2024

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en Neurologie

Exploring cerebellar amyloid angiopathy: a histopathological study

Explorer l'angiopathie amyloïde cérébelleuse :
une étude histopathologique

COUPIER Romain

Né le 04/09/1996 à Firminy (42)

Sous la direction de Monsieur le Docteur CODRON Philippe

Membres du jury

Monsieur le Professeur VERNY Christophe	Président
Monsieur le Docteur CODRON Philippe	Directeur
Monsieur le Professeur PASI Marco	Membre
Madame le Docteur GODARD-DUCCESCHI Sophie	Membre

Soutenue publiquement le :
24 octobre 2024

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné Romain COUPIER
déclare être pleinement conscient que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant le **24/10/2024**

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu (e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré (e) et méprisé(e) si j'y manque ».

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Cédric ANNWEILER

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr Sébastien FAURE

Directeur du département de médecine : Pr Vincent DUBEE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	Médecine
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine
COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIQUE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
DINOMAS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine

DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Matthieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
GUILET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HUNAUT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KAZOUR François	PSYCHIATRIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie
LACCOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIOPHARMACIE	Pharmacie
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAI Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VERNEROLOGIE	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
ORVAIN Corentin	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
PAISANT Anita	RADIOLOGIE	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine

PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RIOU Jérémie	BIostatistique	Pharmacie
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

AMMI Myriam	CHIRURGIE VASCULAIRE ET THORACIQUE	Médecine
BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine

BENOIT Jacqueline	PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BERNARD Florian	ANATOMIE	Médecine
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BOUCHER Sophie	ORL	Médecine
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRILLAND Benoit	NEPHROLOGIE	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
BRUGUIERE Antoine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHABRUN Floris	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CHAO DE LA BARCA Juan- Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHOPIN Matthieu	MEDECINE GENERALE	
CODRON Philippe	NEUROLOGIE	Médecine
DEMAS Josselin	SCIENCES DE LA READAPTATION	Médecine
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GHALI Maria	MEDECINE GENERALE	Médecine
GUELFF Jessica	MEDECINE GENERALE	Médecine
HADJ MAHMOUD Dorra	IMMUNOLOGIE	Pharma
HAMEL Jean-François	BIostatistiques, Informatique Médicale	Médicale
HAMON Cédric	MEDECINE GENERALE	Médecine
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LEFEUVRE Caroline	BACTERIOLOGIE ; VIROLOGIE	Médecine
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PAILHORIE Hélène	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine

PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
PIRAUX Arthur	OFFICINE	Pharmacie
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	MEDECINE GENERALE	Médecine
VIAULT Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

ATER		
BARAKAT Fatima	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
ATCHADE Constantin	GALENIQUE	Pharmacie
PRCE		
AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
COYNE Ashley	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	
PAST-MAST		
AUBRUCHET Hélène		
BEAUVAIS Vincent	OFFICINE	Pharmacie
BRAUD Cathie	OFFICINE	Pharmacie
CAVAILLON Pascal	PHARMACIE INDUSTRIELLE	Pharmacie
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUILLET Anne-Françoise	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
CHAMPAGNE Romain	MEECINE PHYSIQUE ET READAPTATION	Médecine
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	Médecine
LAVIGNE Christian	MEDECINE INTERNE	Médecine
PICCOLI Giorgina	NEPHROLOGIE	Médecine
POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE-RADIOTHERAPIE	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine

PLP		
CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine

REMERCIEMENTS

A **Monsieur le Professeur Christophe VERNY**, je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Je tiens également à vous remercier de votre écoute, votre disponibilité et votre soutien tout au long de mon cursus. Soyez assuré de mon plus grand respect.

A **Monsieur le Docteur Philippe CODRON**, pour m'avoir proposé ce sujet, pour ton soutien, ta bienveillance, tes encouragements mais aussi ta patience. Je te remercie de m'avoir poussé aussi loin. Merci aussi de ton investissement envers la formation des internes.

A **Monsieur le Professeur Marco PASI**, je tiens à vous adresser mes remerciements vis-à-vis de vos précieux conseils et votre enthousiasme tout au long de ce projet. Je vous remercie également d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

A **Madame le Docteur Sophie GODARD-DUCCESCHI**, merci d'avoir accepté de juger mon travail de thèse. Merci pour ta confiance et ton écoute depuis le premier semestre de mon internat jusqu'à ce jour.

A **l'ensemble des médecins des services de neurologie du CHU d'Angers et du CH du Mans**, merci de m'avoir partagé vos connaissances et participé à ma formation pour finalement arriver à ce moment. Je tiens notamment à remercier **Clarisse** pour ton soutien en tant que tutrice dont j'ai eu plus que besoin au début de mon internat.

A **Monsieur le Docteur Franck LETOURNEL**, merci de m'avoir ouvert les portes de la neuropathologie et de votre formation dans cette discipline. Merci pour vos conseils également pour ce travail de thèse.

Je tiens à remercier les techniciens du laboratoire de neuropathologie, particulièrement **Isabelle** et **Catherine**, pour votre aide dans plusieurs projets avec mes allées et venues incessantes.

A **Julien Chaigneau**, pour ta réactivité constante et ton aide dans la numérisation de mes lames.

A **toute la Team Neuneu : Aurélia**, pour avoir eu la chance de te rencontrer, je suis bien sûr obligé de mentionner tes capacités d'organisation hors du commun qui ont sauvé mon internat mais j'ai surtout pu bénéficier de ta gentillesse et ta bienveillance. Tu es une personne très attentionnée et pour tout ça, je t'en remercie. A **Momo**, arrivés tous les deux en vasculaire au premier semestre, j'ai pu découvrir que le contexte était une vraie problématique qui ne t'a cependant pas empêché d'être présent pour moi donc merci. A **Jack**, mon grand frère de neurologie, merci pour ta supervision durant mes premiers pas d'interne au CHU. Je me souviendrai longtemps des « COUPIER » hurlés dès mon arrivée dans le bureau et mes départs précipités pour finalement avoir eu l'honneur de chanter à ton mariage. A **Vivien**, d'abord dans le bureau des soins puis en binôme en HDJ/HDS malgré les apparences je sais qu'au fond tu restes une personne très prévenante. Toi, Jack et Momo m'avez permis d'en arriver là aujourd'hui comme je le dis souvent, je ne pourrai jamais assez vous remercier. A **Beubeu**, pour ce voyage fou de dernière minute à Pont l'Abbé d'Arnoult sans quoi je n'aurais jamais pu vous rejoindre en Pologne, pour tous les tunnels dont tu nous fais profiter autant qu'à toi-même et pour toute cette culture sur absolument tout. A **Anne-So**, pour tes conseils et ton soutien dès le début de mon internat jusqu'à notre duo à la 70. A **Chloé**, dont la douceur et le calme n'ont d'égale que vos joutes pas toujours verbales avec Benoît. A **Isa**, pour ces playlists incroyables à chaque soirée et cette passion commune pour la musique. A **Maëlle**, pour ces discussions dans le tram soit trop tôt le matin soit trop tard le soir, pour ta bonne humeur, ton sourire et ton écoute. A **Leïla**, notre deuxième représentante des internes, merci pour ta sincérité et ton humour. A **Mohamad**, dernier représentant du staff doré, je ne désespère pas d'un jour me motiver pour profiter de tes conseils sportifs. A **Candice, le Docteur Corsnier**, mon binôme de la 70, cette complicité a été quasi immédiate, nous nous sommes épaulés l'un et l'autre et j'ai pu découvrir la merveilleuse personne que tu es. Grâce à toi Exile est maintenant teintée de souvenirs très précieux, merci pour tout. A **Mélanie**, dont je suis persuadé du talent même si tu ne veux pas toujours l'admettre, merci pour ton humour. A **Camille**, notre trompettiste internationale hors pair mais aussi grimpeuse dont le bureau en ferait rougir plus d'un. A **Christelle**, pour toutes ces futures sessions d'escalade ensemble à venir.

REMERCIEMENTS

A **Marion**, arrivée tout droit de Limoges pour une première soirée, j'espère que tu t'épanouis avec nous. A **Claire**, pour cette collaboration en devenir au CH du Mans où je pourrai découvrir cette dyspraxie dont j'ai longtemps entendu parlée. A **Flavie**, future représentante des internes, je suis sûr que nous partagerons de très bons moments. A **Estelle**, puisque oui, pour moi tu feras toujours partie de la Team Neuneu, merci pour ces moments partagés autour d'un thé, durant nos gardes communes et même dans « la cave ».

Je ne regretterai jamais ma décision d'être venu à Angers grâce à vous tous.

Un mot supplémentaire à la **Team Coaster** avec qui, j'espère, que l'aventure ne s'arrêtera pas là pour atteindre un jour le Mariusz 8.3 au moins.

A **toute l'équipe paramédicale actuelle ou non du service de neurologie**. Tout particulièrement, à **Aurélië**, qui a suivi toutes mes péripéties depuis mon arrivée, entre les gardes mouvementées et ma vie personnelle, ça n'a été de tout repos ni pour l'un ni pour l'autre mais je sais que je peux compter sur toi. A **Anne-Claire**, une de mes plus grandes fan et ce, depuis le premier concert, merci pour toutes ces soirées des plus déjantées, pour toutes ces fois où je peux te parler à cœur ouvert et tes précieux conseils. A **Zoë**, pour ta folie contagieuse, pour ces soirées incroyables, pour ton écoute mais aussi nos courses à fauteuil ou sur mon dos. A **Marie**, tu as été très présente pour moi notamment pendant ces gardes où l'on discutait dans le bureau plus que de raisonnable. A **Pauline**, pour ces avis ophtalmo inattendus, cette photo reste très précieusement gardée et pour toute cette bienveillance envers nous. A **Mathilde**, la grosse Deguil, merci pour ma première soirée à Angers qui m'a permis de sortir de mon appartement et pour ton écoute dans les moments difficiles. A **Mathilde**, pour ta bonne humeur, pour tes talents de cuisinière qui ne sont plus à prouver. A **Noëlie**, pour ces sessions d'escalade où l'on partage autant notre vie qu'une bière à la fin. A **Claire**, pour ton énergie débordante et ton sourire lumineux. A **Kim**, merci pour ces débriefs post-garde pour rattraper tout ce qu'on ne s'est pas dit. A **Clémence**, j'espère pouvoir continuer à discuter dans le couloir et me rendre compte 5 minutes après que ça fait 45 minutes en fait. A **Babeth**, comment ne pas citer ce rire tonitruant si contagieux et si vrai. A **Julie** et **Pauline**, duo incroyable de nuit avec qui je n'aurai jamais pu expérimenter le CHU-pong mais dont je garde un super souvenir.

A **toutes les personnes que j'ai rencontrées durant mon stage de M2**. Tout d'abord la **Team ficus**, pour toutes ces parties de baby endiablées. A **Carole**, avec qui chaque repas se rapproche plus d'un one woman show et avec une main gauche redoutable. « On peut marquer ! » A **Maia**, pour tes sauvetages récurrents dans l'utilisation de Prism, pour tes rattrapages de balles surréalistes et pour tes contres incroyables. « C'est demain, Romain ! ». A **Charles**, qui est capable de m'écouter parler de mes intérêts trop spécifiques pendant trop longtemps. A **Nicolas**, le roi des premières pissettes, merci de ton écoute et de m'avoir aidé autant professionnellement que moralement (surtout pour mes problèmes de frigo) durant ce stage. A **Aymeric**, dont la patience derrière le cytomètre n'est plus à prouver et capable de percer à jour mon fond d'écran en un clin d'œil. A **Loïck**, le plus redoutable d'entre nous au baby, à l'heure où j'écris ces mots, je suis persuadé que tu as cartonné pour ta thèse.

A **toutes les personnes de Mitolab**. A **Lise**, pour ton aide continuelle le long de ce stage, et mes sollicitations incessantes, pour toutes ces soirées passées et futures. A **Anaïs**, pour ton sourire, ta sensibilité, ton sixième sens et nos sessions d'escalade. To **Cris**, for all those conversations since our meeting, the feeling and complicity have been immediate. A **Victor**, pour tout ton soutien, pour ces discussions sans queue ni tête où l'on aime nous appeler Brok et Chnok. **Axel**, l'une de mes dernières rencontres mais pas des moindres. Je pense que tu sais déjà beaucoup de choses mais une nouvelle fois merci, pour ton soutien, ton intelligence, ta vivacité d'esprit et ton sourire.

A tous mes co-internes de mon demi semestre au Mans, **Clothilde**, **Doriane**, **Sarah**, **Louis**, **Robin**, **Gaspard**, **Valentine**, **Lise-Marie**, **Héloïse**, **Yoann**, merci pour ce demi semestre sans limite qui était tout ce dont j'avais besoin.

A mes amis rencontrés durant mon externat, à **Marie**, nous qui nous suivons de la P1, j'ai pu nous voir grandir l'un et l'autre et suis très heureux de te voir t'épanouir. Tu seras toujours la bienvenue dans ma vie, merci pour ton enthousiasme, ta passion, ton énergie et ton talent.

REMERCIEMENTS

A **Marion**, comme tu le sais déjà, je préfère tout de même le répéter, tu es l'une des personnes les plus solaire qui m'ait été donné de rencontrer. Ne perd surtout pas ce sourire si communicatif qui est le tien. A **Océane**, pour tous ces moments passés à l'ADEMS ensemble et tous ces repas partagés, pour ce soutien mutuel durant l'externat à regarder des documentaires animaliers ou des combats de robots. Vivement le prochain restau'. A **Suzelle**, d'apprenti secrétaire à l'ADEMS pour pouvoir plus discuter avec toi, me voilà finalement à soutenir ma thèse. Cela ne m'empêchera pas de continuer à te partager toute ma playlist et d'être une nouvelle fois ton cavalier si tu le souhaites. Merci de ton soutien durant tout mon externat.

Aux vestiges des The Spark, à **Elise**, pour ta ténacité à continuer à organiser des choses entre nous tous, pour toutes les dingeries qui te sont arrivées avec des anecdotes dont je ne me lasse jamais, merci pour ta bienveillance surtout. A **Océane**, rencontrée en primaire pour se retrouver en musique au lycée, guitariste incroyable dont le solo de JJ Goldman restera un traumatisme, compagne d'alcool durant nos soirées sans limites, merci pour ta douceur. A **Marline**, sans qui je n'aurais pas intégré les Spark sans cette rencontre aux Oreilles en pointes. A **Sophia**, à **Anthony**, à **Amélie**.

A tous mes amis rencontrés grâce à la sérendipité, à **Alex**, qui me supporte maintenant depuis bien trop d'années, tout ça grâce à une guilde un jour sur un jeu qui nous a amené à nous voir 10 ans plus tard. Merci pour ta bienveillance, ta maladresse et ta gentillesse. A **Amélie**, cette même guilde m'a aussi permis de te rencontrer et de se suivre en parallèle jusqu'à cette reconversion professionnelle qui t'a mené chez moi une semaine tous les quelques mois. C'était un immense plaisir que de partager ce temps avec toi. A **Pierre-Baptiste**, pour notre passion commune pour la musique, pour ta curiosité, pour ta capacité à m'écouter faire des monologues pendant des heures. A **Rémi**, pour ces parties plus ou moins salées, pour mes venues impromptues à Paris, pour ton humour décalé, blagues douteuses et pour ces aigus improbables. A **Jérémy**, pour ces dives inconsidérés sous tour, pour ce greed monumental et ces capacités d'architecte peu importe le jeu. A **Clémence**, la sérendipité ne pourrait pas être plus adapté pour définir notre rencontre. Merci de ton soutien moral durant cette rude période qu'a été mon arrivée à Angers. Et surtout, « Churros !! ». A **Corentin**, pour ces aventures inachevées sur chaque MMO à supporter mon sel et mes pics d'énergie aléatoires.

A **Guillaume**, tu es quelqu'un que j'apprécie beaucoup, je suis très heureux que l'on ait pu garder contact malgré la distance, j'espère que ça durera longtemps.

A la confrérie de l'ECU, à **Etienne**, pour ces parties de Magic où tu es l'ennemi public N°1, pour tes capacités de bluff insupportables mais surtout pour tous ces rires. A **Clément**, pour cette découverte fabuleuse de Love Letter qui me ravi à chaque fois, pour ton humour discutable et pour réussir à rendre heureuse une très précieuse proche. A **Chloé**, rencontrée au lycée, c'est réellement en P1 que nous nous sommes rapprochés et que tu es devenue indispensable à ma vie, ta sérénité et ta constance sont de réelles ressources dont j'ai eu la chance de pouvoir profiter lorsque j'en avais besoin. Je n'arriverai jamais à exprimer assez à quel point je te suis reconnaissant mais heureusement pour moi, tu sais lire dans mes yeux. A toi, **Aurélie**, je ne peux m'empêcher d'être trop émotif à l'idée d'écrire ces mots, ce que tu sais déjà et que pourtant je ne te dis jamais, jamais assez en tout cas. Tu es présente à mes côtés depuis si longtemps que c'est un amour fraternel qui nous unit désormais. Tu es l'une des rencontres, si ce n'est la rencontre, la plus précieuse que l'on ait pu m'offrir, la plus folle aussi. Ce lien qui nous unit est inconditionnel. Je suis fier de toi. Merci pour tout ce qui a été, ce qui est et ce qui sera.

A ma famille, à **Mamie**, pour tout l'intérêt dont tu fais preuve envers mon travail, pour tous les rires que nous partageons et pour ton esprit critique et ouvert. A **Théo** et **Noah**, merci de votre venu et d'avoir accepté l'invitation, j'espère être plus présent dans vos vies à l'avenir. A **ma marraine, Tatine Minette**, tu as toujours été présente, tu m'as toujours soutenu, tu es ma marraine mais aussi mon amie à qui je sais que je peux me confier peu importe l'endroit où le moment. A **mes parents**, qui m'ont permis d'en arriver là aujourd'hui, merci pour tout ce que vous m'avez inculqué, j'espère vous rendre fier. **Maman**, merci de m'avoir porté, de m'avoir soutenu en tout temps et toutes circonstances. Malgré les difficultés, je suis fier de notre relation aujourd'hui et pour ce résultat, je ne changerai rien au monde de peur que cette finalité puisse m'échapper.

LIST OF ABBREVIATIONS

[illegible]

Plan

SERMENT D'HIPPOCRATE

LIST OF ABBREVIATIONS

ABSTRACT

INTRODUCTION

METHODS

1. Study design and cases
2. Staining
3. Histological analysis
4. Statistical analysis
5. Ethical approval

RESULTS

1. Demographics
2. Comparisons between CAA and AD patients without A β deposition
3. Comparisons between CAA and AD patients with A β deposition

DISCUSSION

BIBLIOGRAPHY

LIST OF FIGURES

LIST OF TABLES

TABLE OF CONTENTS

SUPPLEMENTARY DATA

Exploring cerebellar amyloid angiopathy: a histopathological study

ABSTRACT

Introduction: Cerebral amyloid angiopathy (CAA) is characterised by vascular amyloid- β (A β) deposition. The diagnosis relies on the Boston criteria 2.0, which are based on supratentorial lesions, however, recent studies suggest that superficial infratentorial lesions are associated with CAA. In this study, we aimed to investigate the CAA histological lesions in the cerebellar cortex of patients diagnosed with sporadic CAA.

Methods: Cerebellar histological lesions were assessed by hematoxylin-eosin staining, Perls staining and immunohistochemistry (IHC) in 7 patients diagnosed with sporadic CAA. Comparisons were made with lesions observed in the cerebellum of 12 patients with Alzheimer's disease (AD) (negative controls) and 10 patients with AD with vascular A β deposition (positive controls).

Results: CAA patients showed more frequent thickened and double-barrelled vessels, associated with high IHC severity scores within meningeal vessels, parenchymal vessels and capillaries, even in the absence of cerebellar lesions on MRI. No significant difference was observed between CAA patients and AD with vascular A β deposition except for a higher prevalence to hemosiderin deposition and a high tendency to show double-barrelled vessels ($p = 0.0515$).

Conclusion: Cortical cerebellar histological lesions are frequent among CAA patients even without cerebellar imaging abnormalities. Further work is underway to complement the results and conclusions of this initial study.

INTRODUCTION

Cerebral amyloid angiopathy (CAA) is a brain microvascular pathology defined by amyloid- β ($A\beta$) deposition in the walls of meningeal and cortical vessels leading to cortical infarcts, microbleeds and lobar intracerebral haemorrhages (ICH) (1). The reported prevalence varies widely between studies depending on the strategy used for the diagnosis (2). The diagnosis of CAA diagnosis is based on the Boston criteria developed in 2001 which combine clinical and imaging data, although definitive diagnosis requires post-mortem examination (3). The Boston criteria were modified in 2010, including superficial siderosis as a strong marker of the pathology, and revised in 2022, resulting in the current Boston criteria 2.0 (4,5). Notably, recent changes include the removal of infratentorial lesions.

However, a recent study suggests that the localization of ICH within the cerebellum may help diagnose CAA. Indeed, while most infratentorial ICH occurs in deep areas, patients with cerebellar ICH strictly confined to the cerebellar cortex or vermis appear more likely to have CAA (6). Similar results have been obtained regarding the distribution of microbleeds within the cerebellum in different populations, including sporadic CAA but also genetic CAA (7–9). Infratentorial superficial siderosis would also be associated with CAA but tends to be rare even in CAA patients (10).

Given the limited data on cerebellar involvement in AAC and its potential diagnostic value that could lead to reintegration into the Boston 2.0 criteria, we performed a pathological study of cerebellar $A\beta$ vascular lesions in patients with this disease to better characterize infratentorial AAC lesions.

METHODS

1. Study design and cases

We performed a retrospective semi-quantitative pathological study. All patients autopsied at the University Hospital of Angers between 2005 and 2022 with a final diagnosis of CAA based on moderate to severe vascular A β deposition (11) and ICH at full brain autopsy were included as cases (12). Patients with a final diagnosis of AD based on Montine et al. criteria (13,14) were included as controls, with a distinction made between those without vascular A β deposition (negative controls) and those with Alzheimer's-related vascular A β deposition (positive controls). Subjects without sufficient material or clinical data were excluded (Fig. 1).

2. Staining

Paraffin-embedded cerebellar cortex samples were sectioned at 4-7 μ m thickness section using a Leica RM125 microtome (Leica Biosystems, Wetzlar, Germany) and stained with hematoxylin-eosin (H&E) and Perls staining. Immunostaining was performed using a fully automated immunohistochemistry stainer Leica-BOND III (Leica Biosystems, Wetzlar, Germany) with anti-A4 antibody (Dako). Each step (deparaffinization, rehydration, washes, blocking, antigen retrieval, incubation with primary antibody, enzymatic detection and hematoxylin counterstaining) was performed according to the manufacturer's instructions. All slides were digitized using a digital pathology slide scanner Aperio CS2 (Leica Biosystems, Wetzlar, Germany) at x20 magnification and 0.5 μ m/pixel resolution.

3. Histological analysis

On H&E slides, vasculopathic figures were detailed as follows: thickened vessels, double-barrelled vessels and occluded vessels (Fig. 1.A,B). The presence of hemosiderin deposits was assessed using Perls staining (Fig. 1.C). The severity score for A β burden was assessed on

immunostained slides according to the validated protocol of Love et al., 2014 (15). This score is made up of four different parts: vascular A β burden in meningeal vessels, in parenchymal vessels and in capillaries; the last part assesses vasculopathic figures associated with CAA (Fig. 1.D,E, Supplementary Table I).

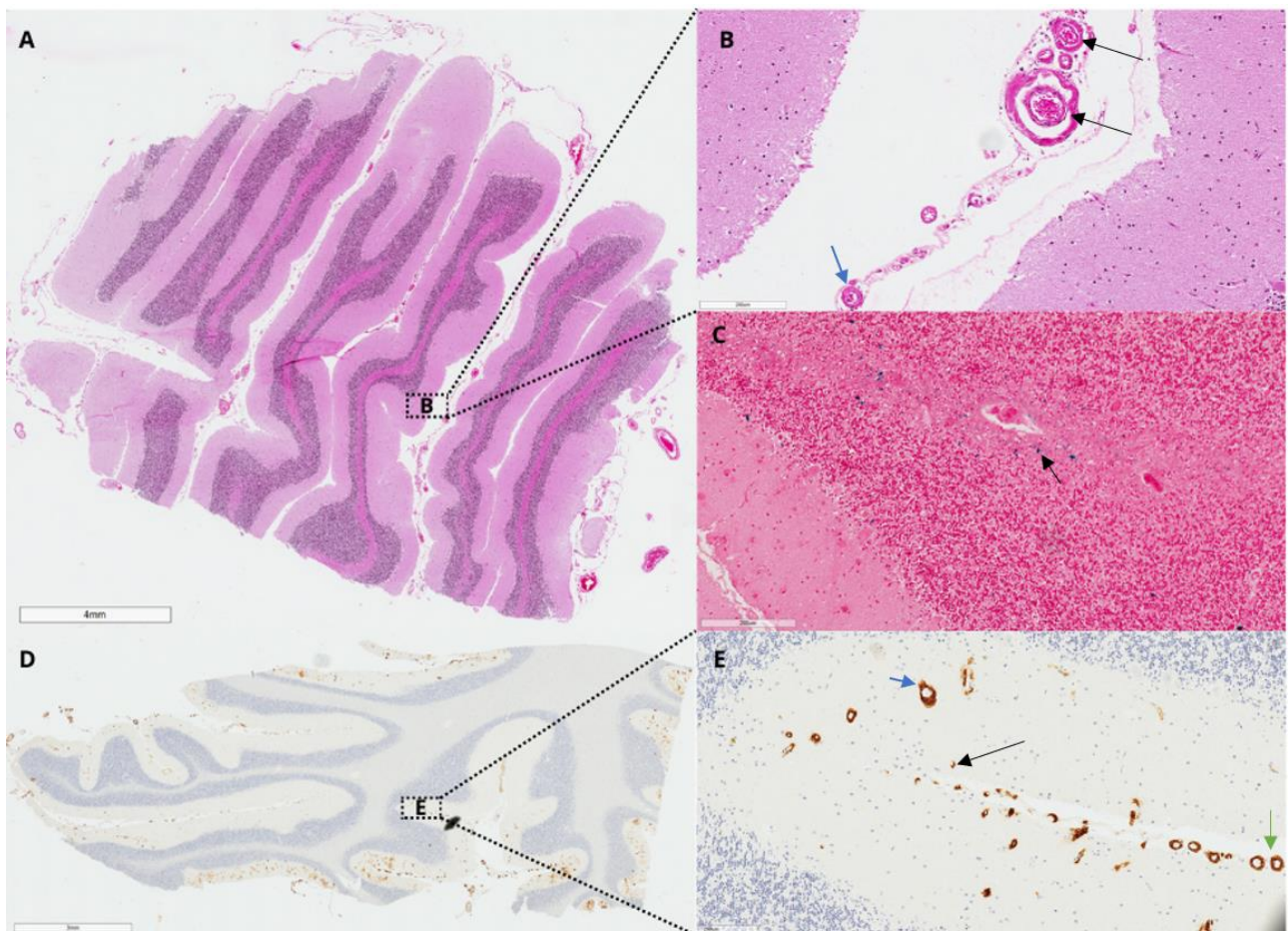


Figure 1: Histological parameters.

(**A,B**) Cerebellar cortex of a patient with CAA stained with H&E. Black arrows showing a double-barrelled vessel, blue arrow showing a thickened vessel. (**C**) Perls staining of cerebellum cortex. Black arrow showing hemosiderin deposits. (**D,E**) Immunohistochemistry against A β in the cerebellar cortex of a patient with CAA. Black arrow showing a positive capillary, blue arrow showing a positive parenchymal vessel and green arrow showing a positive meningeal vessel.

4. Statistical analysis

Statistical analyses were conducted using GraphPad Prism version 8.02 (GraphPad Software™, USA) and R version 4.4.1 (R project, Austria). Demographic characteristics were analysed using the ANOVA test after verifying normal distribution and homoscedasticity of data using the Shapiro-Wilk test. When distribution did not follow normal distribution, the Kruskal-Wallis test was used. For histological analyses, Fisher exact test was performed. Differences were considered significant if the p-value was < 0.05 .

5. Ethical approval

All brain donors or their relatives had given their informed consent for the use of tissue as research samples. The use of human biological samples in this study has been given ethical approval by the regional ethics committee WEST II (biological resource center national identifier BB-0033-00038, declaration number DC-2011-146). The study protocol has been declared to the French commission for information technology and civil liberties (declaration number ar21-0007v0).

RESULTS

1. Demographics

Among the 296 autopsied patients between 2005 and 2022, 7 patients with a final diagnosis of CAA were included as cases, 12 AD patients and 10 AD patients with vascular A β deposition were included as controls (Fig. 2). Table I shows the baseline characteristics of each study group.

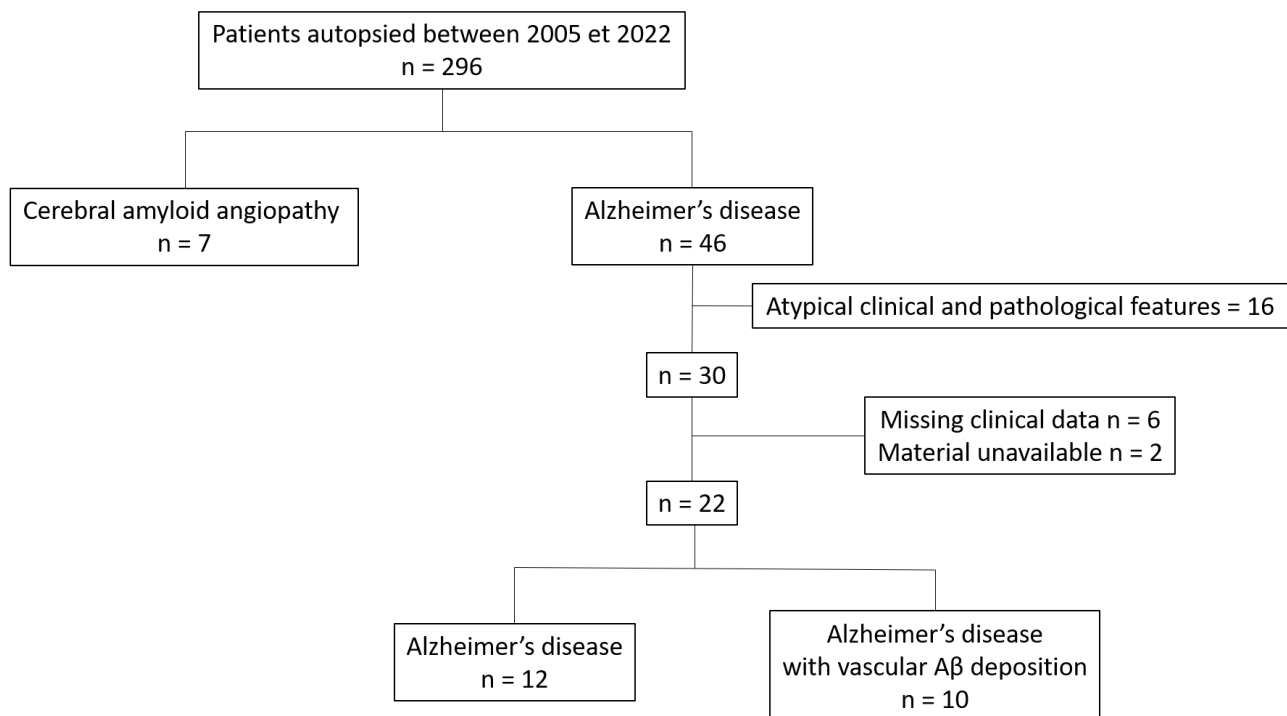


Figure 2: Flow chart of the study.

With the exception of ICH history and antithrombotic use that were more common in the CAA population (ICH: 100% vs 0% vs 0%, $p < 0.001$; antithrombotic use: 71.4% vs 20% vs 14.3%, $p: 0.025$), overall demographics showed no significant differences, particularly with regard to cardiovascular risk factors. Not all patients underwent magnetic resonance imaging (MRI) during their lifetime (CAA group: 5/7 (71.4%), AD group: 6/12 (50%), AD with vascular A β

deposition group: 5/10 (50%)). Only one patient in the CAA group had a superficial cerebellar microbleed (1/5 (20%)) and none in the other groups. Deep cerebellar microbleeds, superficial or deep ICH were not seen in any patient in any group.

Table I: Comparison of demographics and clinical data between CAA patients, AD patients and AD patients with vascular A β deposition.

	CAA n = 7	AD n = 12	AD with vascular A β n = 10	p
Female, n (%)	4 (57.1%)	8 (66.7%)	3 (30%)	0.23
Age at death, mean $\pm$ SD, y	79.1 $\pm$ 4.2	72,1 $\pm$ 11.9	73,9 $\pm$ 11.2	0.36
Sample delay, mean $\pm$ SD, h	19.7 $\pm$ 16.2	20,5 $\pm$ 11.6	21,7 $\pm$ 13.4	0.95
Ischemic stroke, n (%)	0	2 (16.7%)	1 (10%)	0.53
ICH, n (%)	7 (100%)	0	0	<0.001
Single, n (%)	5 (71.4%)	0	0	<0.001
2 or more, n (%)	2 (28.6%)	0	0	0.038
Hypertension, n (%)	4 (57.1%)	4 (33.3%)	2 (70%)	0.30
Hypercholesterolemia, n (%)	4 (57.1%)	4 (33.3%)	4 (40%)	0.60
Cardiopathy, n (%)	2 (28.6%)	3 (25%)	1 (10%)	0.59
OSA, n (%)	1 (14.3%)	0	0	0.21
Diabetes mellitus, n (%)	2 (14.3%)	1 (8.3%)	0	0.17
Tobacco use, n (%) [#]	1/5 (20%)	3/9 (30%)	2/5 (40%)	0.88
Alcohol, n (%) [#]	N/A	N/A	NA	/
Antithrombotic, n (%)	5 (71.4%)	3 (25%)	1 (10%)	0.025

[#]: Missing data, specified in n/n_{total}; N/A: not available; CAA: cerebral amyloid angiopathy; AD: Alzheimer's disease; A β : amyloid- β ; SD: standard deviation; ICH: intracerebral haemorrhage; OSA: obstructive sleep apnea

2. Comparisons between CAA and AD patients without A β deposition

On H&E slides, thickened vessels were more frequent in the CAA group than in the AD group (71.4% vs 0% respectively, $p = 0.0018$) (Fig. 3.A) just as the presence of double-barrelled vessels (42.9% vs 0% respectively, $p = 0.0361$) (Fig. 3.B). Although more frequent in CAA patients, hemosiderin deposits in the cerebellar cortex were not significantly different between the CAA group and the AD group (hemosiderin deposits: 57.1% vs 25% respectively, $p = 0.3261$) (Fig. 3.C). No comparison was made between immunohistochemistry slides, as the absence of AB pathology was one of the inclusion criteria for the AD group. No inflammatory vessels were seen in any of the patients.

3. Comparisons between CAA and AD patients with A β deposition

Although more frequent in CAA patients, no significant differences were seen between the CAA group and the AD with vascular A β deposition group in terms of thickened vessels (71.4% vs 30%, $p = 0.1534$) (Fig. 3.A). A high tendency was observed for the presence of double-barrelled vessels (42.9% vs 0%, $p = 0.0515$) (Fig. 3.B). Interestingly, hemosiderin deposition was significantly more common in the CAA group (57.1% vs 0%, $p = 0.0147$) (Fig. 3.C). Although, immunohistochemical analyses showed no significant differences in vascular A β burden between the two groups, whether for meningeal vessels (median: 3 vs 1, $p = 0.1293$), parenchymal vessels (median: 1 vs 0, $p = 0.1584$) or capillaries (median: 1 vs 0, $p = 0.1007$), the distribution profiles suggested more severe scores in the CAA group (Fig. 3.D-F).

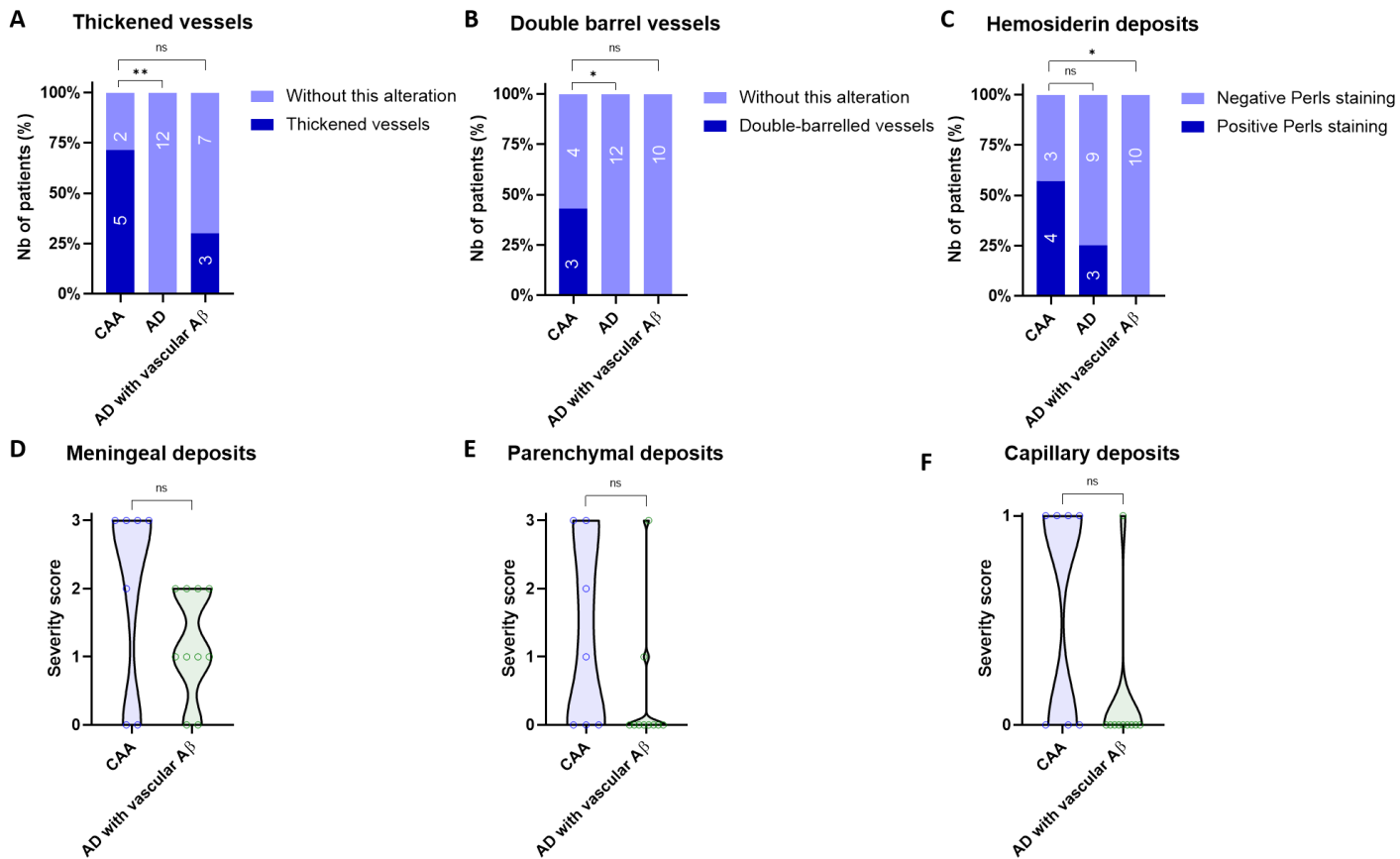


Figure 3: Bar plots and violin plots showing histological parameters of each group.

(A) Bar plot showing the proportion of cerebellar cortices with thickened vessels in each group. (B) Bar plot showing the proportion of cerebellar cortices with double-barrelled vessels in each group. (C) Bar plot showing the proportion of cerebellum cortices with hemosiderin deposits assessed by Perls staining. (D) Violin plot and individual values showing the distribution of severity scores for meningeal vascular A β burden in CAA and AD with vascular A β deposition. (E) Violin plot and individual values showing the distribution of severity scores for parenchymal vascular A β burden in CAA and AD with vascular A β deposition. (F) Violin plot and individual values showing the distribution of severity scores for capillary vascular A β burden in CAA and AD with vascular A β deposition. *: <0.05; **: < 0.01; ns: nonsignificant; CAA: Cerebral amyloid angiopathy; AD: Alzheimer's disease; AA: Amyloid angiopathy.

DISCUSSION

In this study, we demonstrated the presence of A β vascular pathology in the cerebellar cortex of patients with supratentorial AAC, even in the absence of radiological cerebellar lesions. This pathological involvement was specific, as it was not found in a control population. Interestingly, the A β vascular pathology in CAA appeared to be different from that observed in AD, particularly with a higher proportion of thickened vessels, double barrel vessels, hemosiderin deposits, and a higher severity score distribution profile for vascular A β burden. However, these differences were not statistically significant, probably due to the small number of subjects.

In CAA, A β deposits are observed in the leptomeningeal and cortical arteries, veins, arterioles, venules, and capillaries (15), the occipital lobe being the most frequently and severely affected. CAA also occurs in the cerebellum, although this location is less commonly studied than the supratentorial parts, with only a few autopsy cases reported. In a series of 60 CAA-positive occipital autopsy cases, Okamoto et al. 2022 reported 29 (48.3%) patients with cerebellar CAA, with milder pathology compared to supratentorial involvement (16), suggesting less severe and later involvement of the cerebellar cortex in the disease. In our series, the proportion of patients with cerebellar pathology was higher (5/7, 71.4%), but the supratentorial pathology was more severe as it was the cause of death. In another pathologic series by Pasi et al., CAA was present in 23 of 24 (96%) patients with superficial cerebellar microbleeds compared with 3 of 12 (25%) patients with deep/mixed cerebellar microbleeds (8). Superficial cerebellar involvement appears to be specific for CAA, with a strong radiopathological correlation, although its prevalence is highly heterogeneous across studies, showing a variable clinical expression in patients (8,17,18).

Taken together, all these pathological observations suggest that when CAA involves the cerebellum, the A β vascular burden is already high at the supratentorial level, although there

may be different progression patterns as seen in other proteinopathies. In this context, it would be important to establish a progression staging of the pathology in large series, as has been done for Alzheimer's disease and Parkinson's disease (13,14,19,20). It is also interesting to note that most patients with cerebellar CAA in our series had neither cerebellar symptoms nor infratentorial radiological signs (4/5 subjects). This suggests that CAA pathology is likely to be present at both supratentorial and infra-tentorial levels before clinical or radiological consequences. This hypothesis can be drawn from other neurodegenerative diseases, where there is subclinical progressive neurodegeneration years before the onset of symptoms. This can also be supported by the work of Shahnur et al. showing that the clearance of A β peptide is different between supra and infratentorial compartment (21). Using a fluorescent-labelled A β peptide, they showed that A β clearance was increased in the cerebellum which could correspond to a compensatory mechanism. These considerations in CAA are important in the search for biomarkers of the disease for early or even preclinical diagnosis.

Interestingly, although no significant differences were observed, the lesions of amyloid angiopathy in CAA appeared to be different from those observed in AD patients with vascular A β deposition in our study. This observation underlies a different pathology, already suggested by the clinical and radiological course of the patients, with different strains of A β peptide and partner proteins at the origin of a distinct pathogenicity (22). Indeed, the pathogenic pathways of CAA and AD intersect at the levels of A β peptide generation, its circulation within the interstitial fluid and perivascular drainage pathways and its brain clearance but diverge in their mechanisms of brain injury and disease presentation. Further studies on the structure of the peptide (especially A β 40 vs A β 42), the associated proteins and the intravascular organization of the lesions could help to better characterize specific pathological pathways and provide targeted therapeutic avenues.

Our study has several limitations and requires further investigation. First, the small number of subjects limits statistical comparisons. We plan to increase the number of subjects (cases and controls), prospectively by encouraging autopsies of patients with CAA through the Tours-Angers cohort, and retrospectively by establishing collaborations with the neuropathology departments of the Hospital la Pitié Sapi tri re and the University hospital of Lille. It also seems important to include more negative controls with different diseases, but also to create an additional pathological control group with arteriolosclerosis pathology, the main clinical and radiological differential diagnosis of CAA. In this respect, histological examination of the deeper structures of the cerebellum would also be of interest, since hypertensive degenerative vascular changes are mainly seen in the cerebellar grey nuclei and surrounding white matter. Finally, since the cerebellar cortex samples in our study were not lesion-targeted, they may represent only a small proportion of the total cerebellar burden, which may result in less sensitivity to pathological features. Investigation of multiple cerebellar sites for each patient (cortical and deep, lobar and vermian) would increase the power of our study.

In conclusion, cerebellar involvement is present in CAA even in the absence of infratentorial clinical and radiological signs. It seems important to better characterize the histological and radiological features of cerebellar CAA to help in its diagnosis and to assess its severity. Further work is underway to complement the results and conclusions of this initial study.

BIBLIOGRAPHY

1. van Etten ES, Gurol ME, van der Grond J, Haan J, Viswanathan A, Schwab KM, et al. Recurrent hemorrhage risk and mortality in hereditary and sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 4 oct 2016;87(14):1482-7.
2. Jäkel L, De Kort AM, Klijn CJM, Schreuder FHBM, Verbeek MM. Prevalence of cerebral amyloid angiopathy: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement*. janv 2022;18(1):10-28.
3. Knudsen KA, Rosand J, Karluk D, Greenberg SM. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. *Neurology*. 27 févr 2001;56(4):537-9.
4. 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*. 27 avr 2010;74(17):1346-50.
5. 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*. août 2022;21(8):714-25.
6. Pasi M, Marini S, Morotti A, Boulouis G, Xiong L, Charidimou A, et al. Cerebellar Hematoma Location: Implications for the Underlying Microangiopathy. *Stroke*. janv 2018;49(1):207-10.
7. Renard D, Tatu L, Thouvenot E. Infratentorial Cerebral Microbleeds in Patients with Cerebral Amyloid Angiopathy. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. sept 2018;27(9):2534-7.
8. Pasi M, Pongpitakmetha T, Charidimou A, Singh SD, Tsai HH, Xiong L, et al. Cerebellar Microbleed Distribution Patterns and Cerebral Amyloid Angiopathy. *Stroke*. juill 2019;50(7):1727-33.

9. Voigt S, de Kruijff PC, Koemans EA, Rasing I, van Etten ES, Terwindt GM, et al. Cerebellar hemorrhages in patients with Dutch-type hereditary cerebral amyloid angiopathy. *Int J Stroke*. juill 2022;17(6):637-44.
10. Koemans EA, Voigt S, Rasing I, van Harten TW, Jolink WMT, Schreuder FHBM, et al. Cerebellar Superficial Siderosis in Cerebral Amyloid Angiopathy. *Stroke*. févr 2022;53(2):552-7.
11. Greenberg SM, Vonsattel JP. Diagnosis of cerebral amyloid angiopathy. Sensitivity and specificity of cortical biopsy. *Stroke*. juill 1997;28(7):1418-22.
12. Journe-Mallet I, Gouju J, Etcharry-Bouyx F, Chauvire V, Guillet-Pichon V, Scherer-Gagou C, et al. Design and application of a customizable relational DataBase to assess clinicopathological correlations and concomitant pathology in neurodegenerative diseases. *Brain Pathol*. mai 2023;33(3):e13138.
13. Hyman BT, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Carrillo MC, et al. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. janv 2012;8(1):1-13.
14. Montine TJ, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Dickson DW, et al. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: a practical approach. *Acta Neuropathol*. janv 2012;123(1):1-11.
15. Love S, Chalmers K, Ince P, Esiri M, Attems J, Jellinger K, et al. Development, appraisal, validation and implementation of a consensus protocol for the assessment of cerebral amyloid angiopathy in post-mortem brain tissue. *Am J Neurodegener Dis*. 2014;3(1):19-32.
16. Okamoto K, Amari M, Ikeda M, Fukuda T, Suzuki K, Takatama M. A comparison of cerebral amyloid angiopathy in the cerebellum and CAA-positive occipital lobe of 60 brains from routine autopsies. *Neuropathology*. déc 2022;42(6):483-7.

17. Gavriluc P, Molad J, Yaghmour N, Honig A, Gomori JM, Cohen JE, et al. Cerebellar hemorrhages in patients with cerebral amyloid angiopathy. *J Neurol Sci.* 15 oct 2019;405:116418.
18. Tsai HH, Pasi M, Tsai LK, Chen YF, Chen YW, Tang SC, et al. Superficial Cerebellar Microbleeds and Cerebral Amyloid Angiopathy: A Magnetic Resonance Imaging/Positron Emission Tomography Study. *Stroke.* janv 2020;51(1):202-8.
19. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003;24(2):197-211.
20. Braak H, Alafuzoff I, Arzberger T, Kretschmar H, Del Tredici K. Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathol.* 2006;112(4):389-404.
21. Shahnur A, Nakano M, Ishihara S, Kakuda N, Miyasaka T, Uchiyama H, et al. A potential defense mechanism against amyloid deposition in cerebellum. *Biochem Biophys Res Commun.* 8 janv 2021;535:25-32.
22. Greenberg SM, Bacskai BJ, Hernandez-Guillamon M, Pruzin J, Sperling R, van Veluw SJ. Cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer disease - one peptide, two pathways. *Nat Rev Neurol.* janv 2020;16(1):30-42.

LIST OF FIGURES

Figure 1: Histological parameters. 4

Figure 2: Flow chart of the study. 6

Figure 3: Bar plots and violin plots showing histological parameters of each group. 9

LIST OF TABLES

Table I: Comparison of demographics and clinical data between CAA patients, AD patients and AD patients with vascular A β deposition..... 7

TABLE OF CONTENTS

SERMENT D'HIPPOCRATE	
LIST OF ABRÉVIATIONS	
ABSTRACT	1
INTRODUCTION.....	2
METHODS	3
1. Study design and cases.....	3
2. Staining	3
3. Histological analysis	3
4. Statistical analysis	5
5. Ethical approval	5
RESULTS.....	6
1. Demographics.....	6
2. Comparisons between CAA and AD patients without A β deposition	8
3. Comparisons between CAA and AD patients with A β deposition	8
DISCUSSION	10
BIBLIOGRAPHY	13
LIST OF FIGURES.....	16
LIST OF TABLES.....	17
TABLE OF CONTENTS	18
SUPPLEMENTARY DATA	I

SUPPLEMENTARY DATA

Supplementary table I: Protocol for CAA scoring as described by Love et al. (2014).

Score	Meningeal CAA	Parenchymal CAA	Capillary CAA	Vasculopathy
0	Absent	Absent	Absent	Absent
1	Scant A β deposition	Scant A β deposition	Present	Occasional
2	Some circumferential A β deposition	Some circumferential A β deposition		Widespread
3	Widespread circumferential A β deposition	Widespread circumferential A β deposition		

Explorer l'angiopathie amyloïde cérébelleuse : une étude histopathologique

RÉSUMÉ

Introduction : L'angiopathie amyloïde cérébrale (AAC) est caractérisée par des dépôts vasculaires de peptide β -amyloïde ($A\beta$). Le diagnostic repose sur les critères de Boston 2.0 prenant en compte uniquement les lésions supratentorielles, cependant, des études récentes suggèrent que des lésions infratentorielles superficielles sont associées à l'AAC. Le but de cette étude est donc d'attester des lésions histologiques d'AAC dans le cortex cérébelleux de patients atteints d'AAC sporadique.

Méthodes : Les lésions histologiques cérébelleuses ont été évaluées par coloration à l'hématoxyline-éosine, coloration de Perls et immunohistochimie (IHC) chez 7 patients avec un diagnostic de CAA sporadique. Ceci a été comparées aux lésions observées dans le cervelet de 12 patients atteints de maladie d'Alzheimer (MA) (témoins négatifs) et de 10 patients atteints de MA avec dépôts d' $A\beta$ vasculaire (témoins positifs).

Résultats : Les patients atteints de CAA présentaient plus fréquemment des vaisseaux épaissis et des vaisseaux avec un aspect en double paroi associé à des scores de sévérité en IHC plus élevés dans les vaisseaux méningés, les vaisseaux parenchymateux et les capillaires, même en l'absence d'atteinte cérébelleuse radiologique. Aucune différence significative n'a été observée entre les patients atteints de AAC et ceux atteints de MA avec dépôts d' $A\beta$ vasculaire, à l'exception d'une prévalence plus élevée des dépôts d'hémossidérine et d'une forte tendance à présenter des vaisseaux avec un aspect en double paroi ($p = 0,0515$).

Conclusion : Les lésions histologiques corticales cérébelleuses sont fréquentes chez les patients atteints d'AAC, même en l'absence d'anomalies cérébelleuses radiologiques. D'autres travaux sont en cours pour compléter les résultats et les conclusions de cette première étude.

Mots-clés : Angiopathie amyloïde cérébrale, lésions cérébelleuses corticales, neuropathologie

Exploring cerebellar amyloid angiopathy: a histopathological study

ABSTRACT

Introduction: Cerebral amyloid angiopathy (CAA) is characterised by vascular amyloid- β ($A\beta$) deposition. The diagnosis relies on the Boston criteria 2.0, which are based on supratentorial lesions, however, recent studies suggest that superficial infratentorial lesions are associated with CAA. In this study, we aimed to investigate the CAA histological lesions in the cerebellar cortex of patients diagnosed with sporadic CAA.

Methods: Cerebellar histological lesions were assessed by hematoxylin-eosin staining, Perls staining and immunohistochemistry (IHC) in 7 patients diagnosed with sporadic CAA. Comparisons were made with lesions observed in the cerebellum of 12 patients with Alzheimer's disease (AD) (negative controls) and 10 patients with AD with vascular $A\beta$ deposition (positive controls).

Results: CAA patients showed more frequent thickened and double-barrelled vessels, associated with high IHC severity scores within meningeal vessels, parenchymal vessels and capillaries, even in the absence of cerebellar lesions on MRI. No significant difference was observed between CAA patients and AD with vascular $A\beta$ deposition except for a higher prevalence to hemosiderin deposition and a high tendency to show double-barrelled vessels ($p = 0.0515$).

Conclusion: Cortical cerebellar histological lesions are frequent among CAA patients even without cerebellar imaging abnormalities. Further work is underway to complement the results and conclusions of this initial study.

Keywords: Cerebral amyloid angiopathy, cortical cerebellar lesions, neuropathology