

27^{ES} JOURNÉES DE LA SOCIÉTÉ
FRANÇAISE
NEURO-VASCULAIRE
16-18 NOV. 2022
PALAIS DES CONGRÈS D'ISSY

- ▶ **Angiopathie amyloïde cérébrale du sujet jeune**

Lou Grangeon Neurologie CHU de Rouen

Angiopathies amyloïdes cérébrales (AAC)

Une entité hétérogène

Plusieurs peptides

$A\beta$

Non $A\beta$

Divers tableaux cliniques

Déclin
cognitif

Hémorragie

CAA-ri

**Alzheimer
associé**

AAC pure

Divers causes et susceptibilité

Non
acquise

Acquise
/latrogène

TARDIVE
(Sporadique
souvent)

PRÉCOCE
(Familiale ou
sporadique)

Susceptibilité
APOE
Autre?

Mutation causale
APP
Autre?



Causes des angiopathies amyloïdes cérébrales (AAC)

- Groupe **HÉTÉROGÈNE** de maladies vasculaires cérébrales
- Accumulation d'une substance amyloïde (feuillet β & structure fibrillaire)
- Dans paroi des vaisseaux petits et moyens calibres
 - **corticaux et lepto-méningés**

A β = MAJORITÉ DES CAS

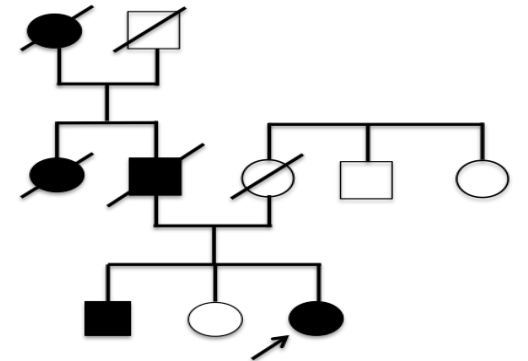
Cas sporadiques le plus fréquent du sujet âgé

Cas du sujet jeune plus rare avec forme sporadique ou familiales

Autres peptides = RARE

**Transthyrétine / Cystatine C (Forme Islandaise) / Gelsoline (Forme Finlandaise) /
exceptionnelle BRI..**

→ Toutes autosomiques dominantes



Formes d'AAC non- A β

★ Hémorragie cérébrale

★ **Cystatine C**
Forme Islandaise
9 familles

Hématomes lobaires ou profonds à répétition, âge <25ans

Gelsoline
Forme Finlandaise
10 familles

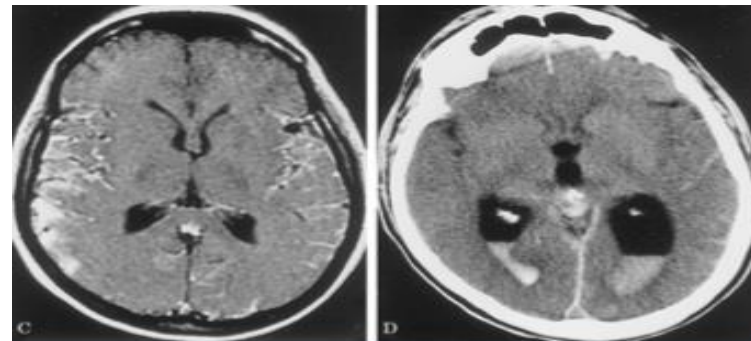
Tableau oculaire + cutané ++
Neuropathie périphérique, myélopathie, atteinte des paires crâniennes
Rare démence

Familiales

Transmission autosomique dominante

★ **TTR**
« oculo-leptoméningée »
15 familles

HSA à répétition
Prise de contraste méningée silencieuse
À partir de 40 ans

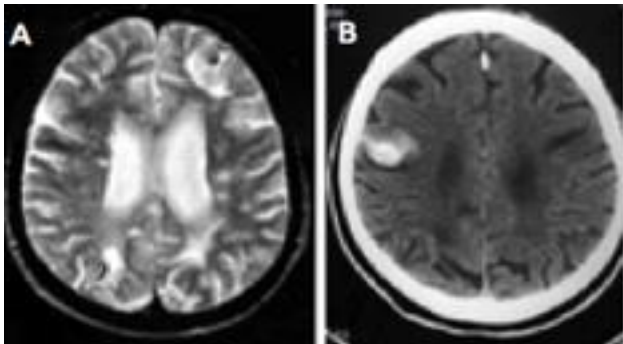


Associé à atteinte périphérique: neuropathie, canal carpien, cardiomyopathie...

Exceptionnel:

→ **Prion** (forme mutée PRNP)
Association dépôts vasculaires A β et dégénérescence spongiforme
Tableau démence
Pas d'hématome

→ **Protéine ABRI et ADAN**
Tableau démence
Rares hématomes



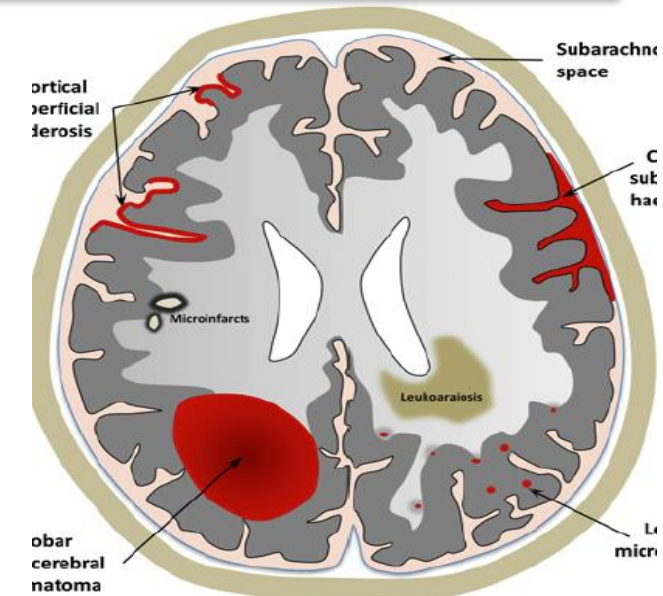
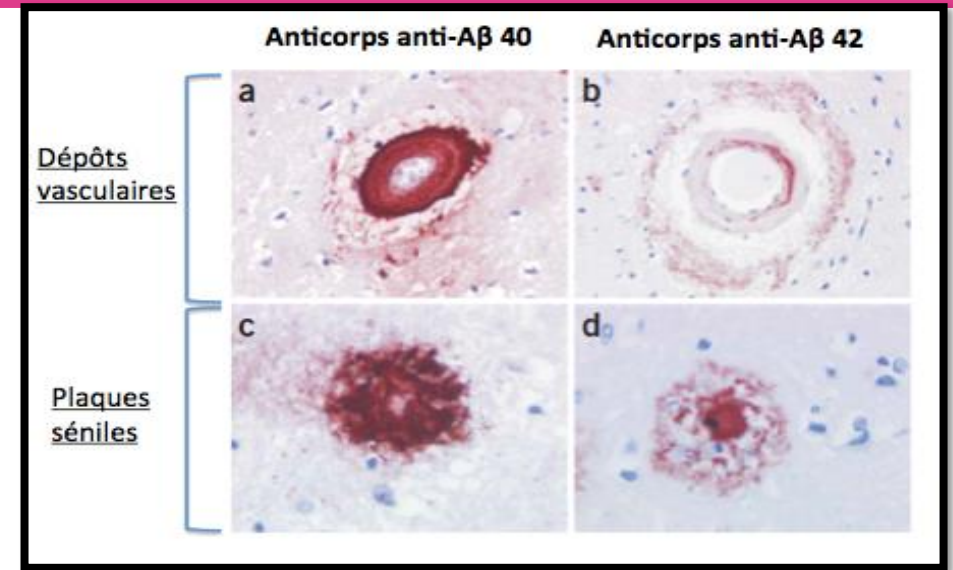
ANGIOPATHIE AMYLOÏDE À $A\beta$

- Dépôts $A\beta_{40}$ et $A\beta_{42}$ ($A\beta_{40}$ isoforme prédominant)
- Continuum avec la maladie d'Alzheimer (MA) ($A\beta_{42}$ parenchymateux)

- 2 présentations principales:
 - Hématomes intracérébraux lobaires spontanés
 - Déclin cognitif progressif

- Mais aussi:
 - « TFNE » ou auras amyloïdes liée à de l'hémorragie
 - Manifestations ischémiques (micro infarctus plutôt silencieux)
 - Formes inflammatoires AAC-ri

- Critères diagnostiques basés soit sur l'étude anatomopathologique soit sur l'imagerie par IRM
 - Critères modifiés v2.0 de Boston, 2022



Charidimou et al, Lancet, 2022
Greenberg et al., Nature, 2020
Rannikmae et al, JNNP, 2013

Panel: Boston criteria version 2.0 for sporadic cerebral amyloid angiopathy

1. Definite CAA

Full brain post-mortem examination demonstrating:

- Spontaneous intracerebral haemorrhage, transient focal neurological episodes, convexity subarachnoid haemorrhage, or cognitive impairment or dementia
- Severe CAA with vasculopathy
- Absence of other diagnostic lesion

2. Probable CAA with supporting pathology

Clinical data and pathological tissue (evacuated haematoma or cortical biopsy) demonstrating:

- Presentation with spontaneous intracerebral haemorrhage, transient focal neurological episodes, convexity subarachnoid haemorrhage, or cognitive impairment or dementia
- Some degree of CAA in specimen
- Absence of other diagnostic lesion

3. Probable CAA

For patients **aged 50 years** and older, clinical data and MRI demonstrating:

- **Presentation with spontaneous intracerebral haemorrhage, transient focal neurological episodes, or cognitive impairment or dementia**
- At least two of the following strictly lobar haemorrhagic lesions on T2*-weighted MRI, in any combination: intracerebral haemorrhage, cerebral microbleeds, or foci of cortical superficial siderosis or convexity subarachnoid haemorrhage

OR

- **One lobar haemorrhagic lesion plus one white matter feature (severe perivascular spaces in the centrum semiovale or white matter hyperintensities in a multispot pattern)†**

- Absence of any deep haemorrhagic lesions (ie, intracerebral haemorrhage or cerebral microbleeds) on T2*-weighted MRI
- Absence of other cause of haemorrhagic lesions‡
- **Haemorrhagic lesion in cerebellum not counted as either lobar or deep haemorrhagic lesion**

4. Possible CAA

For patients aged 50 years and older, clinical data and MRI demonstrating:

- Presentation with spontaneous intracerebral haemorrhage, transient focal neurological episodes, or cognitive impairment or dementia
- Absence of other cause of haemorrhage‡
- One strictly lobar haemorrhagic lesion on T2*-weighted MRI: intracerebral haemorrhage, cerebral microbleeds, or foci of cortical superficial siderosis or convexity subarachnoid haemorrhage

OR

- **One white matter feature (severe visible perivascular spaces in the centrum semiovale or white matter hyperintensities in a multispot pattern)†**
- Absence of any deep haemorrhagic lesions (ie, intracerebral haemorrhage or cerebral microbleeds) on T2*-weighted MRI
- Absence of other cause of haemorrhagic lesions‡
- Haemorrhagic lesion in cerebellum not counted as either lobar or deep haemorrhagic lesion

CAA=cerebral amyloid angiopathy. †Notable changes from the Boston criteria v1.5.

‡Other causes of haemorrhagic lesion: antecedent head trauma, haemorrhagic transformation of an ischaemic stroke, arteriovenous malformation, haemorrhagic tumour, CNS vasculitis. Other causes of cortical superficial siderosis and acute convexity subarachnoid haemorrhage should also be excluded.

Age > 50 ans

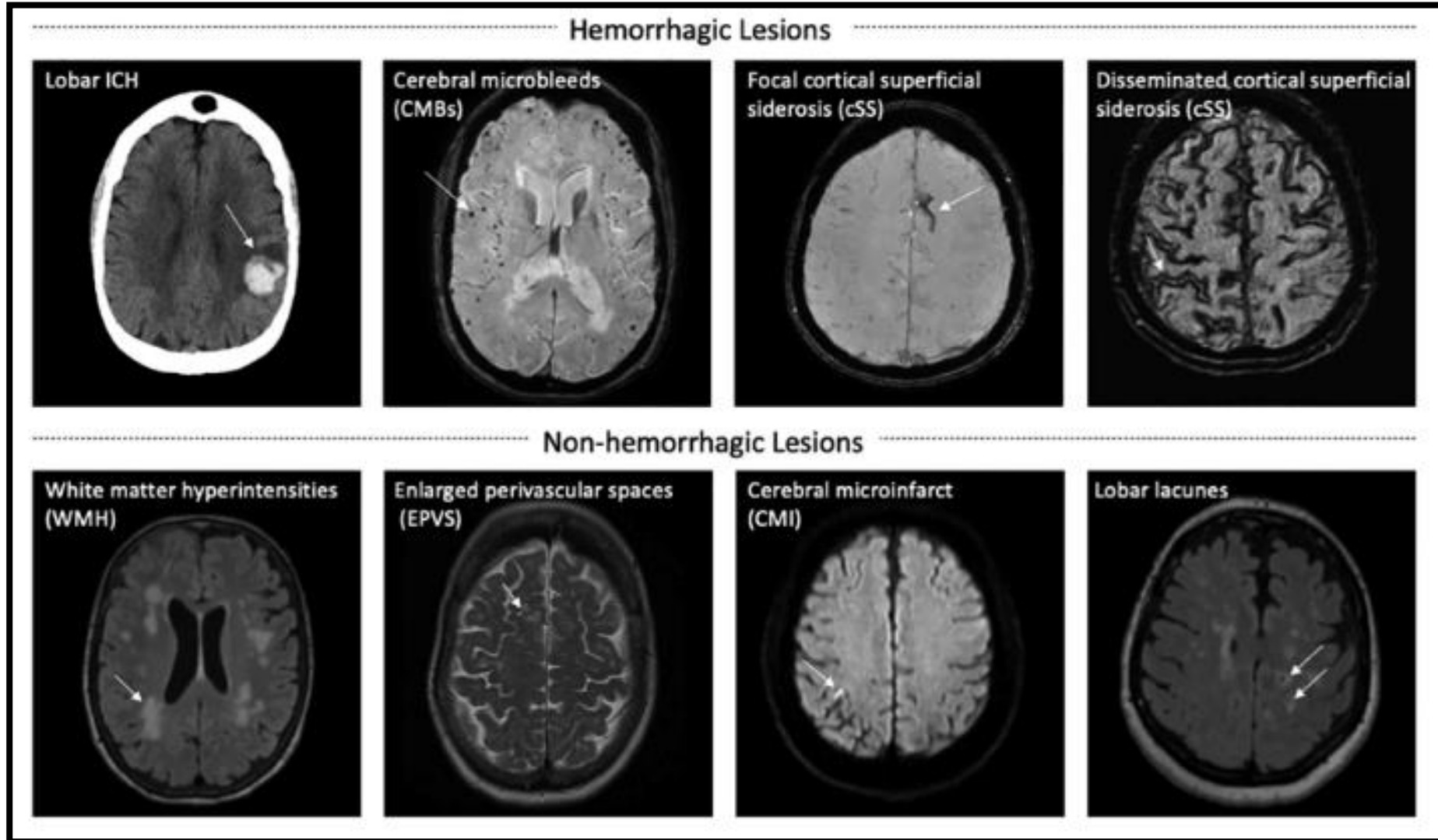
Probable si hémorragie disséminée

Intégration de marqueurs non hémorragiques

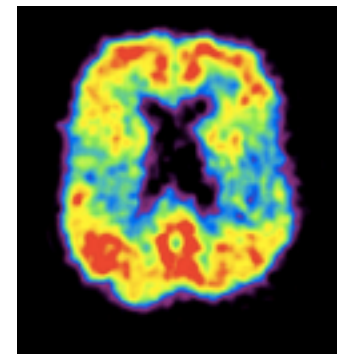
Hématome cerelet non comptabilisé

Nouveaux critères v2.0 de Boston

Développement de nouveaux marqueurs radiologiques



***Place de la PL
ou PET PIB ?***



Angiopathie amyloïde cérébrale inflammatoire (AAC-ri)

- Critères diagnostiques établis à partir d'une review (n=69)
 - Plus grand cohorte prospective Antolini et al, Neurology, 2022 n= 113
- Tableau neurologique rare d'apparition aigue ou subaiguë
 - Quelques cas pauci-symptomatiques
 - Déclin cognitif rapidement évolutif (48%)
 - Céphalées (32%)
 - Epilepsie (32%)
 - Encéphalopathie (27%)
- Analyse histologique:
Infiltrat péri-vasculaire ou transmural proche de vaisseaux avec importants dépôts amyloïdes

Probable CAA-I

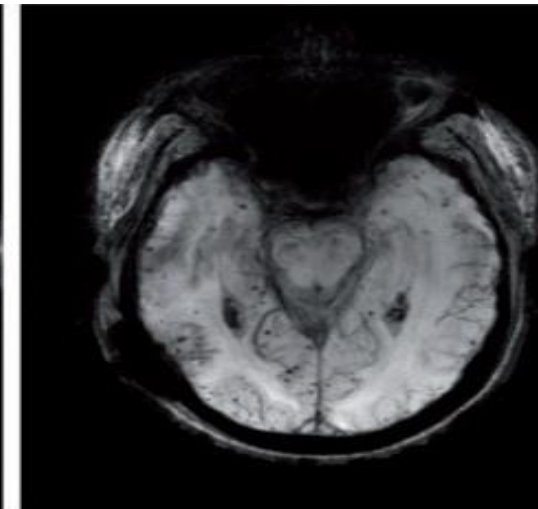
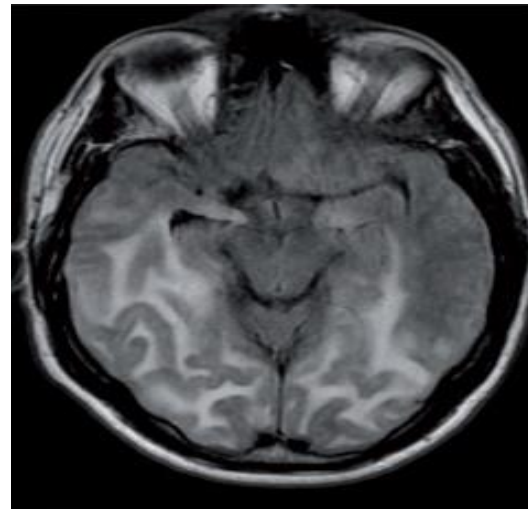
All of the following:

1. Acute or subacute onset of symptoms.
2. 40 years of age or older.
3. At least one of the following clinical features: headache, mental status or behavioural change, focal neurological signs and seizures.
4. MRI shows patchy or confluent T2 or fluid attenuation inversion recovery hyperintensity which is:
 - a. usually asymmetric
5. Evidence of pre-existing CAA on susceptibility weighted MRI sequences:
 - a. multiple cortical and subcortical haemorrhages or micro-haemorrhages and/or
 - b. recent or past lobar haemorrhage
6. absence of neoplastic, infectious or other cause.

Definite CAA-I

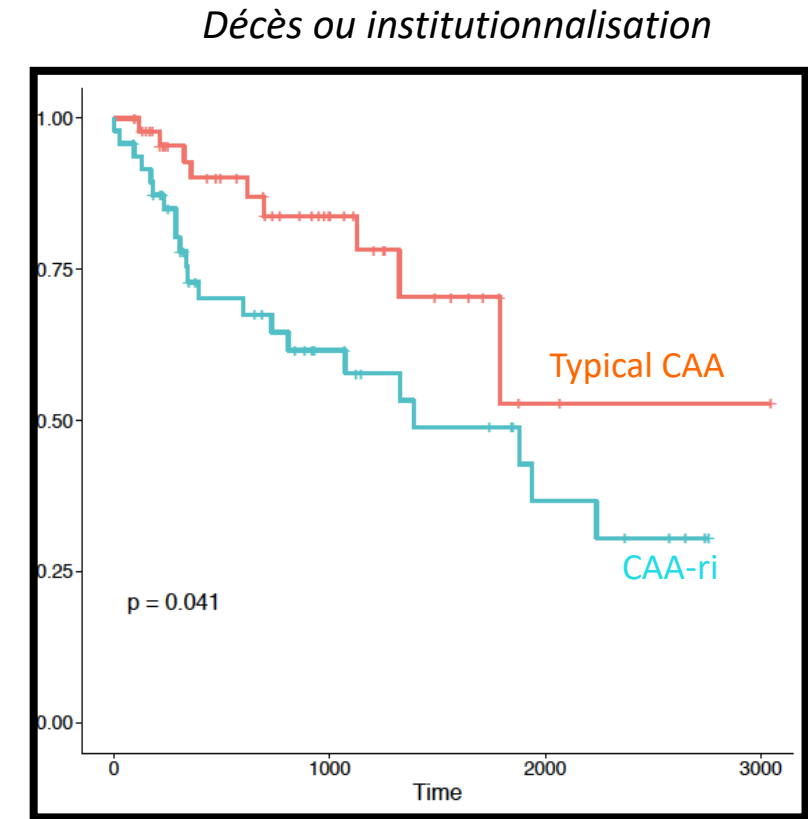
All of the above plus histopathological confirmation with:

1. perivascular, transmural and/or intramural inflammation
2. amyloid deposition within vessels of affected area in the cortex and leptomeninges.



AAC-ri: Entité rare et évolution sévère

- Facteur favorisant
 - Prévalence majeure du génotype APOE4 (HMZ++)
- AAC sous-jacente avancée
 - Important nombre de microsaignements
 - Baisse marquée du peptide Ab42 et 40 dans le LCR
 - Dépôts amyloïdes sur PET-PIB majeurs
- Evolution défavorable
 - 30% de mortalité
 - 40% de rechute
- Pas de recommandation consensuelle sur le traitement
 - Utilisation fréquente de corticoïdes forte doses
 - Amélioration du pronostic fonctionnel
 - Risque de rechute si décroissance trop rapide
 - Immunosuppresseurs?
 - Pour quelle évolution au long cours?



Corovic et al. Stroke 2018
Grangeon et al, J. Neurol. 2022

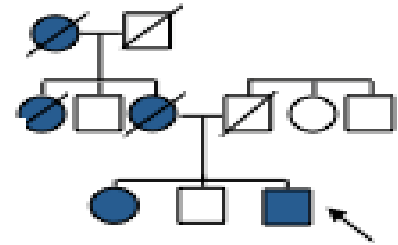
ANGIOPATHIE AMYLOÏDE À $A\beta$

TARDIVE

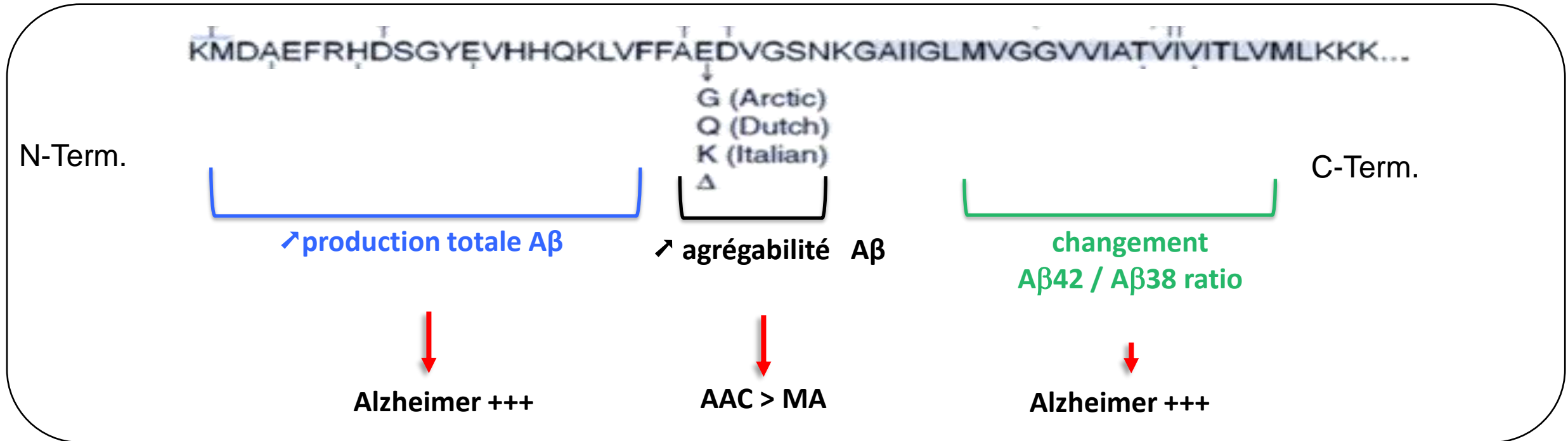
Déterminisme multifactoriel
Recherche de facteurs de risque
génétiques

PRÉCOCE

Mutations causales (AD)
Seul **APP** connu pour être impliqué à ce jour



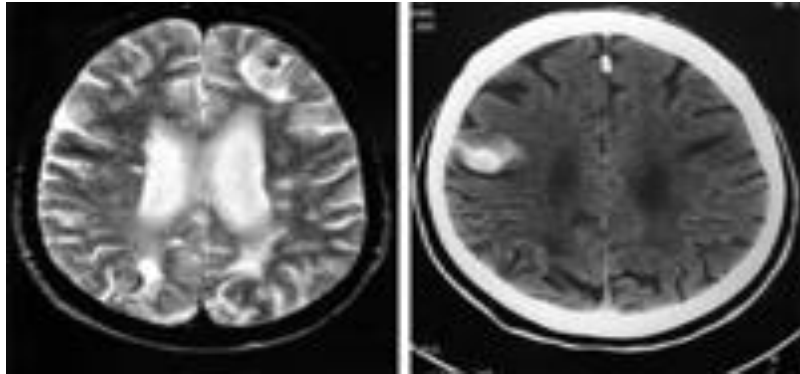
Mutations et augmentation du nombre de copies d'APP



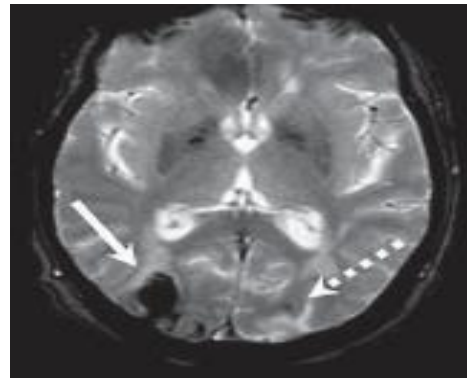
Autres (sites β- and γ-secretase)
Mutations PSEN1 or PSEN2 → Peu d'AAC

APP "**Dutch**" p.Glu693Gln
APP « **Italian** » p.Glu693Lys
APP « **Arctic** » p.Glu693Gly

APP « **Flemisch** » p.Ala692Gly
APP « **Piedmont** » p.Leu705Val
APP « **Iowa** » p.Asp694Asn



Flemisch 42 ans, 46 ans,
Roks et al., Brain, 2000

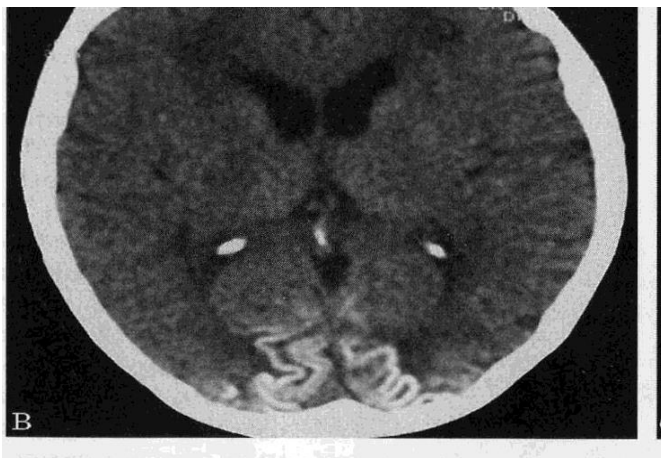


Italian 47 ans,
Sellal et al., JAD, 2017

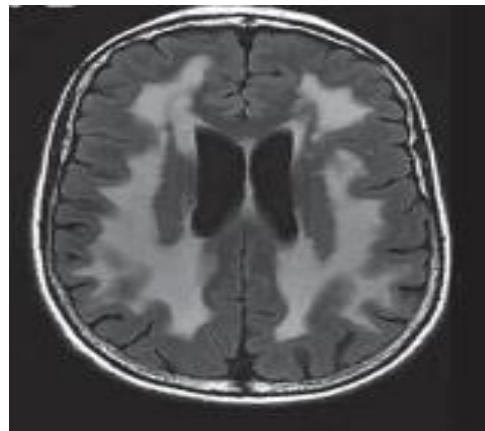
- Associées ou non à des plaques parenchymateuses
→ **Dutch** = modèle vasculaire pur

- Âge de début 35-77 ans

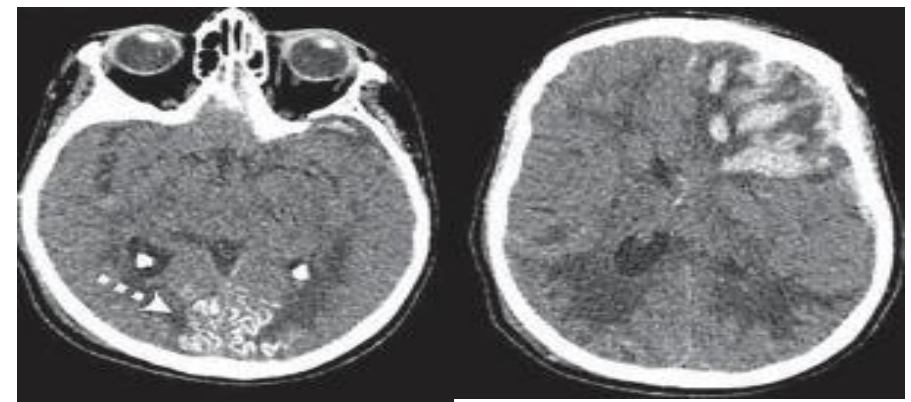
- Calcifications occipitales dans les mutations **Dutch**, **Iowa** et **Italian**



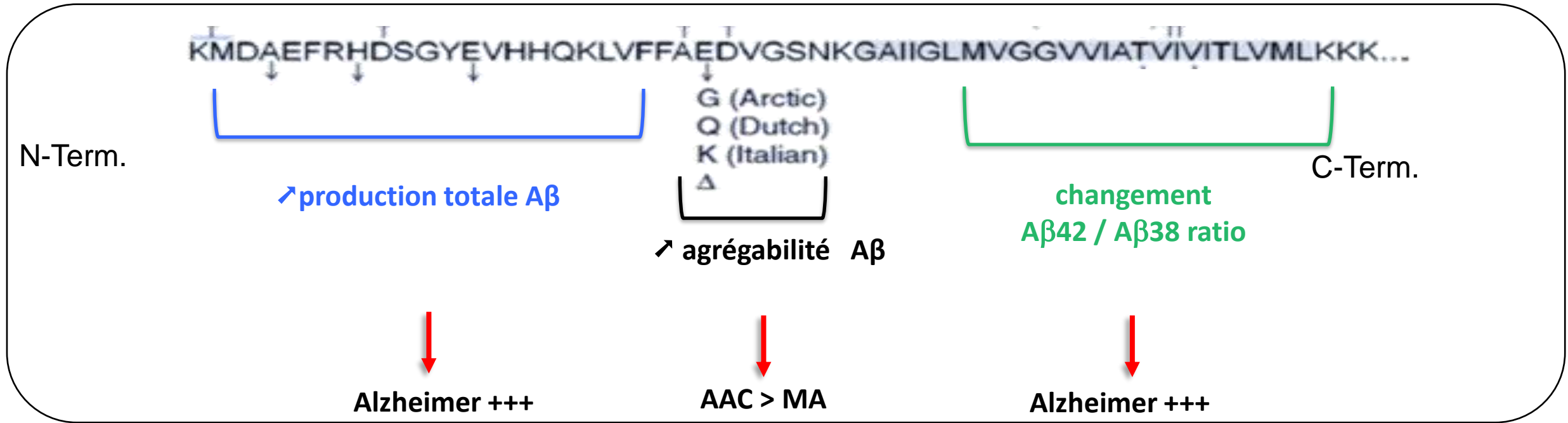
Iowa 62 ans,
Iglesias et al., Neurology, 2001



58 ans
Sellal et al., JAD, 2017



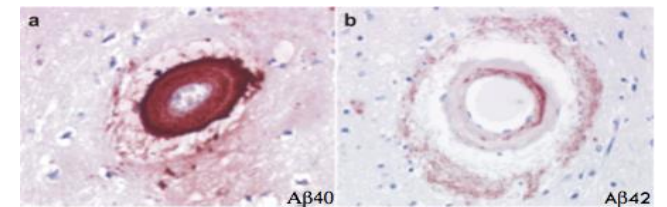
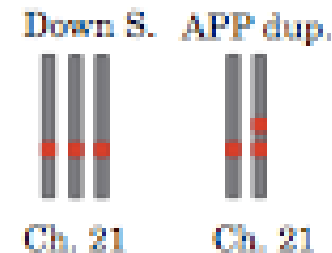
Mutations et anomalie du nombre de copies d'APP



Duplication APP:

1,5x expression APP
production totale A β

Taille de duplication:
- De 0.55Mb à 14.7 Mb
- Emportant APP +/- gènes voisins



Duplications du gène APP

- Décrites dans des cas familiaux mais aussi sporadiques
 - Première identification en France (en 2006)
 - 8% dans les cas de MA précoce de transmission AD
 - Rare dans les séries d'AAC sporadiques (Duplication de novo)

Biffi et al, 2010; MacNaughton et al

- Mécanisme de surproduction de peptide A β
- Hétérogénéité clinique:
 - ✓ Trouble neurocognitif majeur > 90%
 - ✓ Hémorragies cérébrales dans 30% des cas
 - ✓ Epilepsie dans 57% de la série française
- Peu d'étude systématique en imagerie

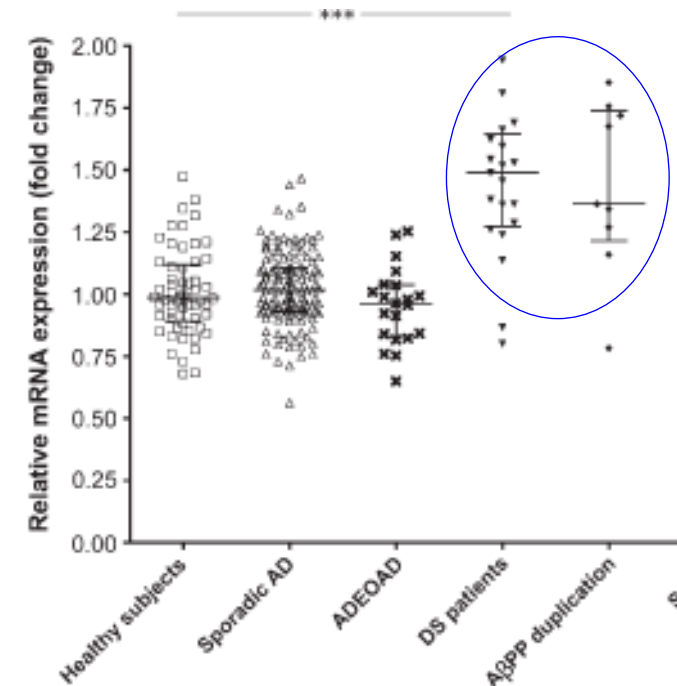
Sleegers et al, 2006

Wallon et al, 2012

Zarea et al, 2016

Chamard et al, 2013

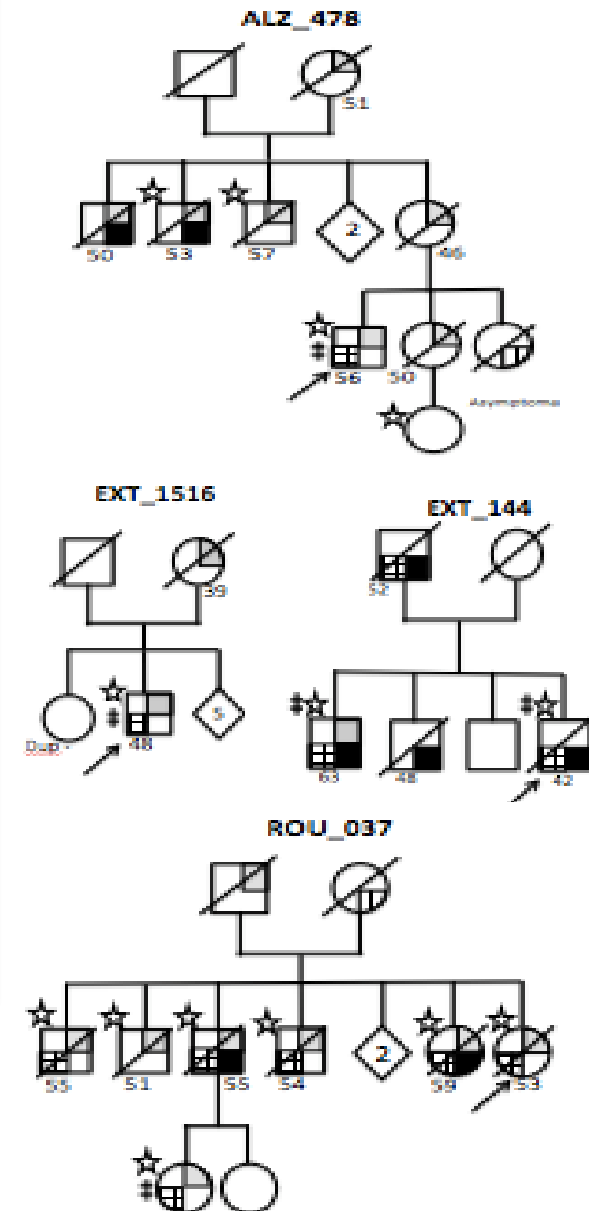
Lanoiselée et al., 2017
Rovelet-Lecrux et al, 2006
Wallon et al, 2012



Pottier et al, 2012

Série française de 43 patients (24 familles)

Age de début	50.8 ± 5.9
Age de décès	58.6 ± 6.2 (n=21)
Sexe masculin (n%)	25 (60.9%)
Premier événement neurologique	
Hématome lobaire, n patients (%)	5 (12.1%)
Déclin cognitif, n patients (%)	32 (78.0%)
Infarctus cérébral, n patients (%)	0
Symptômes psychiatriques n patients (%)	2 (4.9%)
Epilepsie, n patients (%)	2 (4.9%)
Hématome lobaire symptomatique au cours du suivi	12 (29.2%)
Epilepsie au cours du suivi, n patients (%)	21 (51.2%)
Presence déclin cognitif au cours du suivi, n patients (%)	37 (90.2%)
APOE genotype	
APOE2 n (%)	3 (7.3%)
APOE4 n (%)	6 (14.6%)
APOE2 oo 4 homozygote n (%)	0
Biomarqueurs du LCR disponible, n(%)	19 (46.3%)
Aβ-42 (pg/ml)	378.1 ± 133.1
Tau (pg/ml)	600.5 ± 318.0
Phospho-Tau (pg/ml)	84.0 ± 39.3



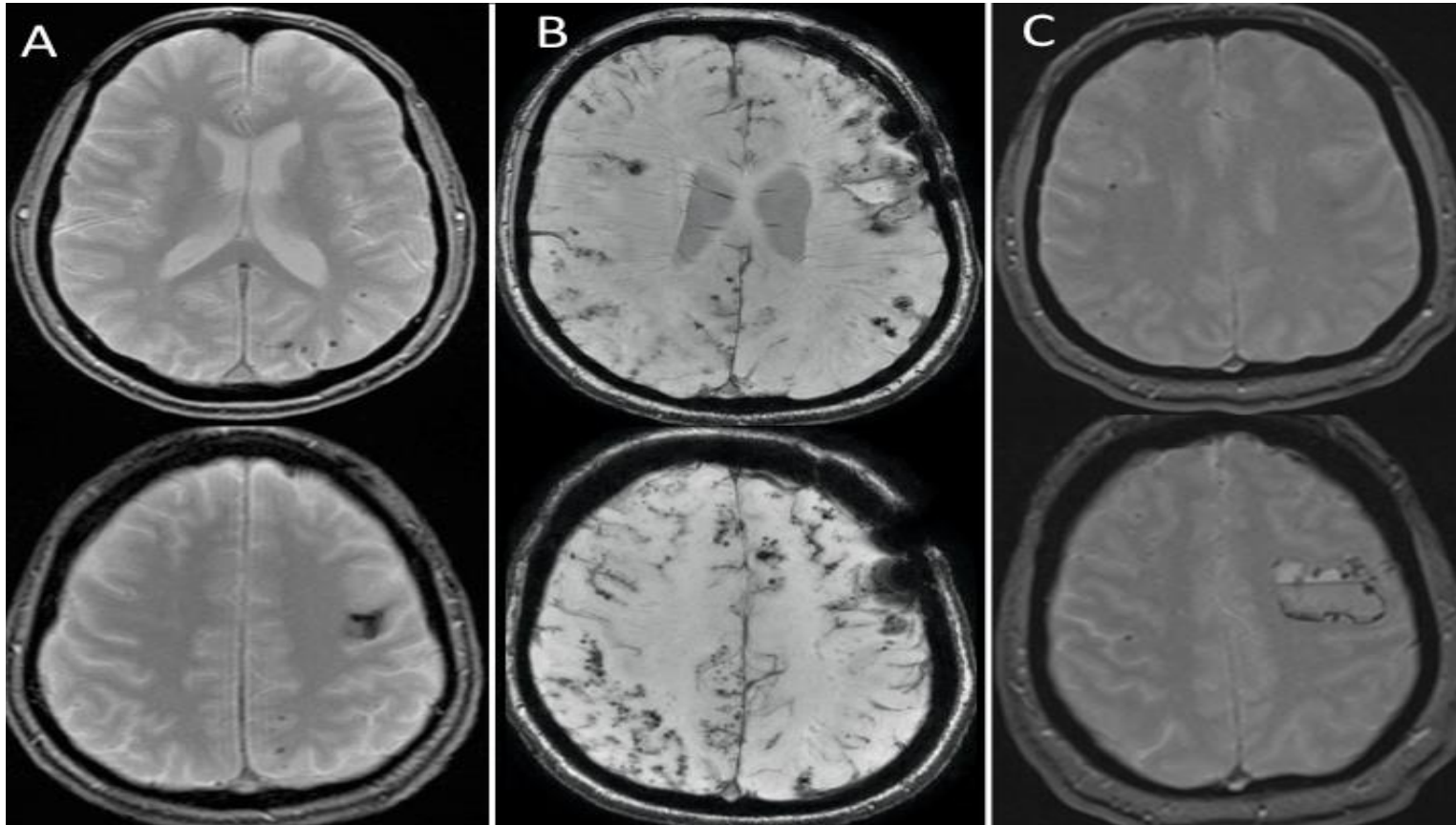
Données Anapath:

3/11 patients avec corps de Lewy
 Dépôts amyloïdes possibles vascularisation profonde

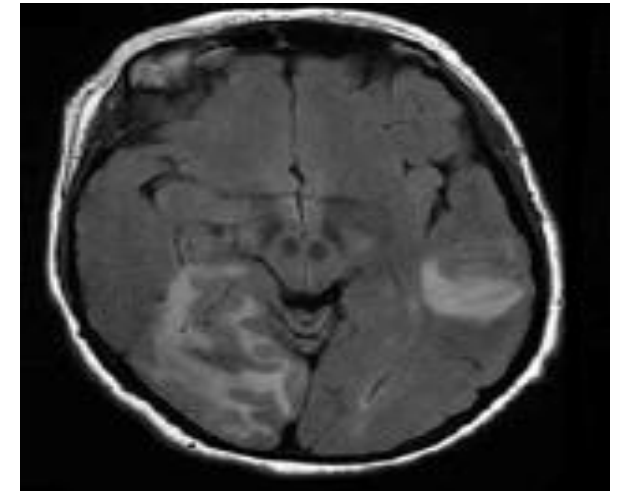
Grangeon et al, submitted, 2022

Grande hétérogénéité inter et intra familiale

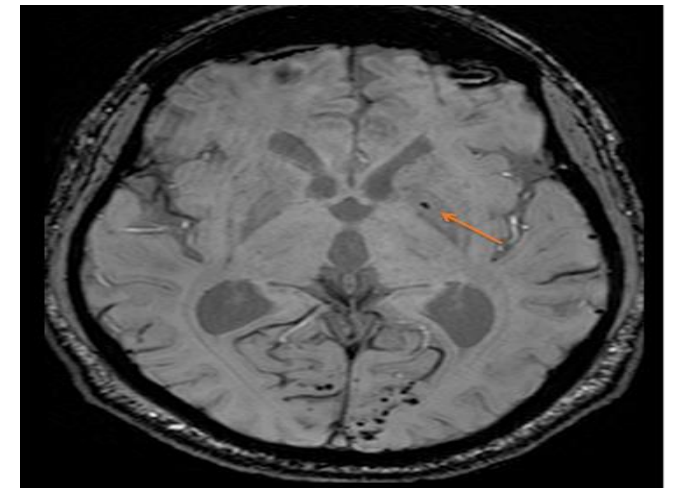
5 /19 patients n'ont pas de lésions hémorragiques sur leur IRM !



Au sein de la même famille: Hématome, microsaignements, absence de saignements ...

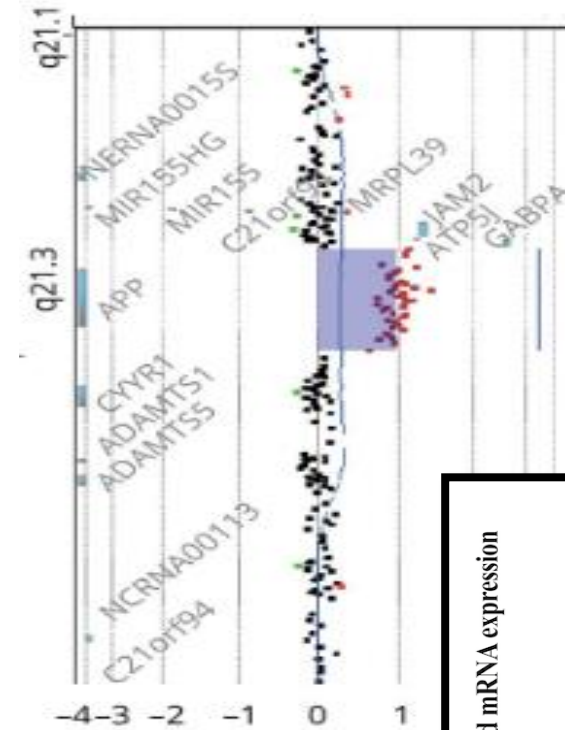
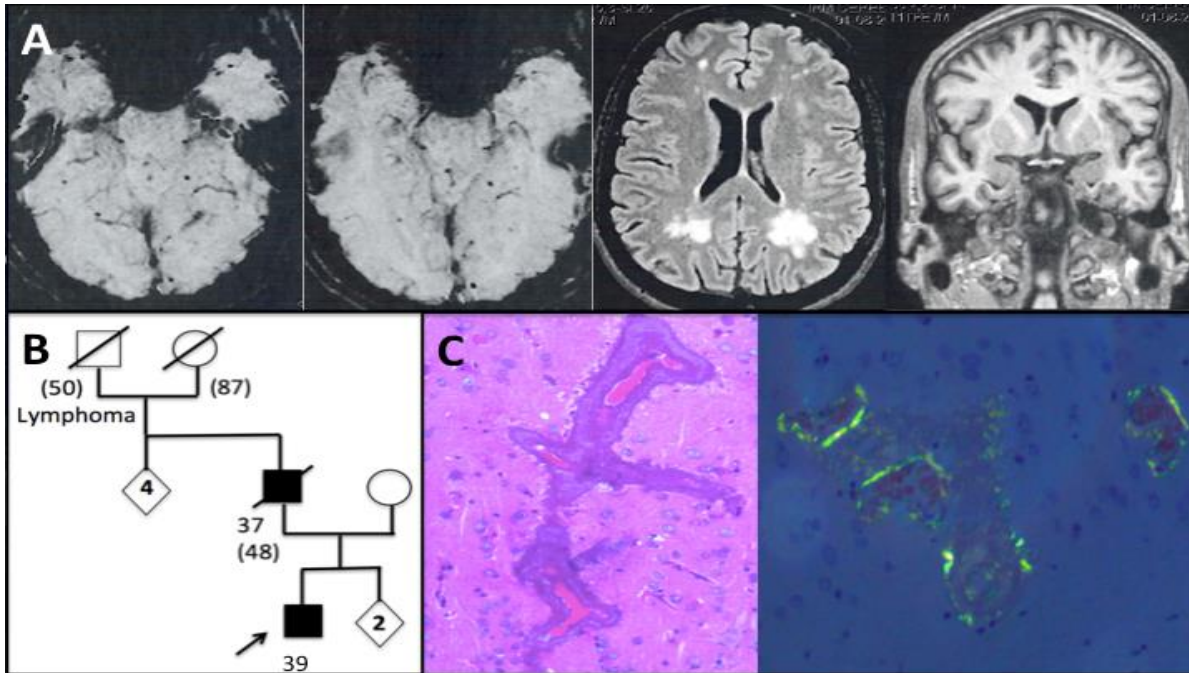


Forme inflammatoire

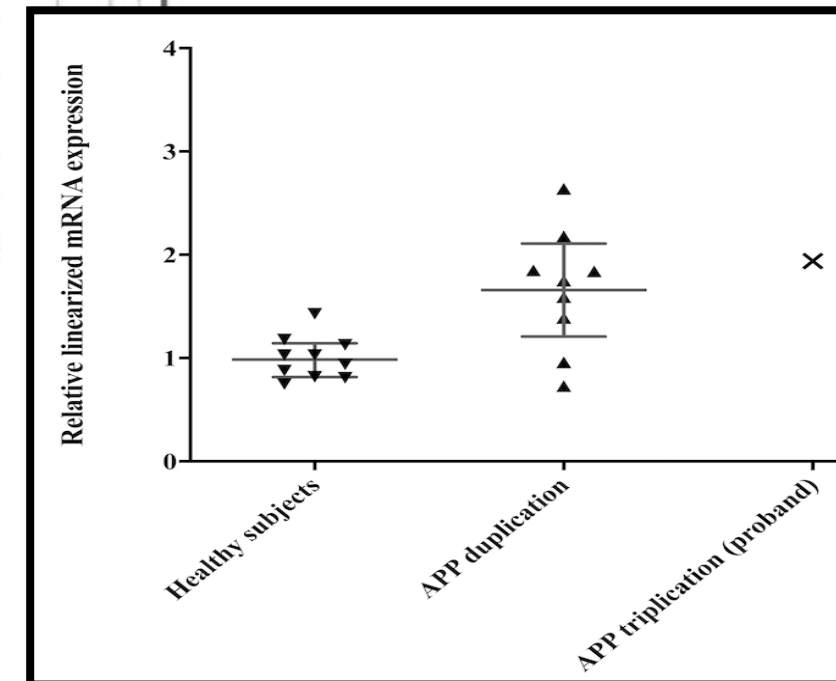


Microsaignements profonds

Identification d'une triplification *APP* au sein d'une famille AAC + MA



Grangeon et al, *Neurology Genetics*, 2021



ÉTUDE DE L'EXPRESSION ARN (RT-ddPCR):

- Chez le patient
- Chez les patients T21 et Duplication APP

Diagnostic génétique chez seulement 5% des AAC précoces

➤ Formes acquises?

- Peptides A β ont des propriétés "prion-like »
- Premier cas d'AAC iatrogène en 2015 décrit après traitement par hormone de croissance hypophysaire dérivée de cadavres humains
- Plusieurs cas rapportés après geste neurochirurgical avec greffe de dure-mère cadavérique
 - Dépôts d' A β sur les greffons avec diffusion secondaire au parenchyme et vaisseaux cérébraux
- Mêmes caractéristiques IRM ou du LCS que les formes non iatrogènes d'AAC

➤ Mécanisme génétique mais polygénique?

ANGIOPATHIE AMYLOÏDE À $A\beta$

TARDIVE

Déterminisme multifactoriel
Recherche de facteurs de risque
génétiques



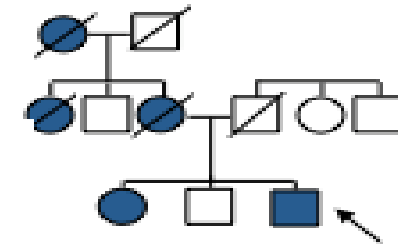
Seul facteur de risque génétique identifié pour les
cas sporadiques **APOE**

① **APOE4**: OR=2,7, IC95%[2,3 à 3,1]

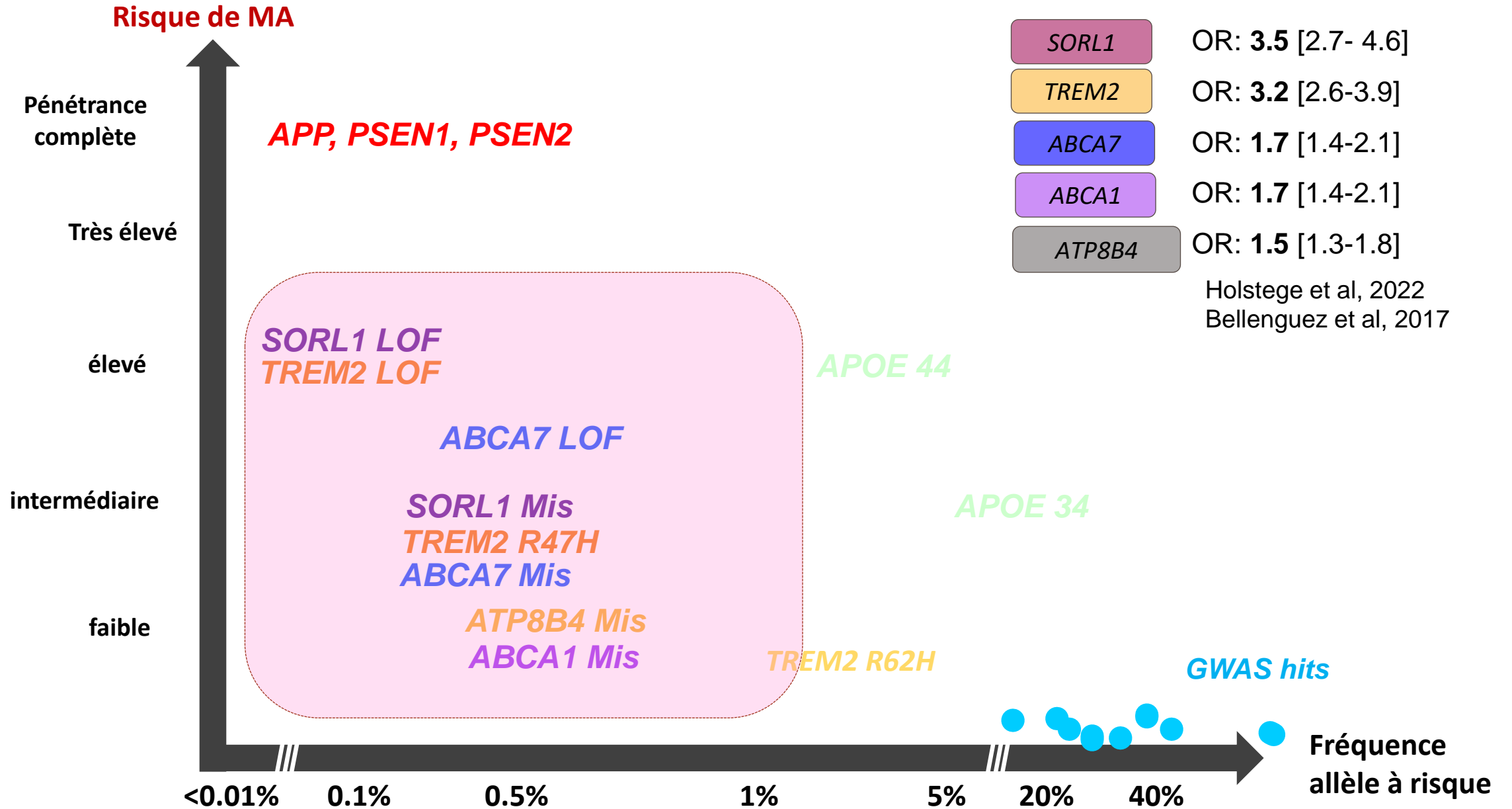
② **APOE2**: Pas de sur-risque de survenue d'AAC
Mais si AAC pré existante, **APOE2**
favorise survenue d'hématome

PRÉCOCE

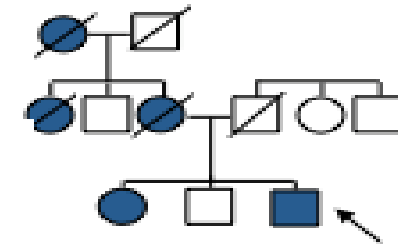
Mutations causales (AD)
Seul *APP* connu pour être impliqué à ce jour



Variations génétiques dans la Maladie d'Alzheimer



ANGIOPATHIE AMYLOÏDE À $A\beta$



TARDIVE

Déterminisme multifactoriel
Recherche de facteurs de risque
génétiques

↓
Seul facteur de risque génétique
identifié pour les cas sporadiques
APOE

PRÉCOCE

Mutations causales (AD)
Seul *APP* connu pour être impliqué à ce jour

↙ ?

Approche par test d'association

TREM2

ABCA7

SORL1

ATP8B4

ABCA1 ??

➤ **Variants rares** : puissance souvent
insuffisante pour identifier une
association à l'échelle du variant

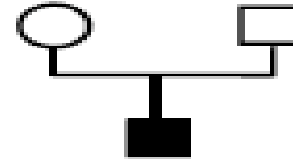
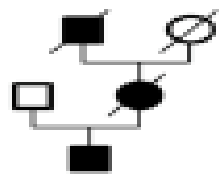
➤ Agrégation des **variants à l'échelle du
gène**

Poursuite du recrutement

Angiopathie Amyloïde Cérébrale certaine ou probable



Premier symptôme neurologique ≤ 66 ans



**Diagnostic moléculaire :
Analyses du gène *APP***

**Mutations
spécifiques d'*APP***

**Duplications *APP*
(chr 21)**



Compte rendu analyse moléculaire



**Présence d'une mutation causale :
Rendu au patient, information parentèle, conseil
génétique, prise en charge personnalisée**

**Absence de mutation :
± proposition d'analyses
dans le cadre de la recherche**

lou.grangeon@chu-rouen.fr

Remerciements



Inserm U1245, Rouen

Gaël Nicolas



David Wallon



Anne Rovelet-Lecrux

Camille Charbonnier



Olivier Quenez

Centres collaborateurs français :

Nicolas Raposo (Toulouse)

Jeremie Pariente (Toulouse)

Xavier Ayrignac (Montpellier)

Olivier Martinaud (Caen)

Emmanuel Touze (Caen)

Maité Formaglio (Lyon)

Sonia Alamowitch (Paris La Pitié Salpêtrière)

Yannick Bejot (Dijon)

- Elisabeth Tournier-Lasserre
- Hugues Chabriat
- Stéphanie Guey



Et tous les correspondants cliniciens

lou.grangeon@chu-rouen.fr

Principes du traitement

Contre-indication aux anticoagulants

Augmentation x2-5 du risque d'hématome et mortalité liée à hématome
Sauf indication formelle
Alternative: Fermeture percutanée auricule?
Stratification du risque: marqueurs IRM, génotype APOE

Quid des antiagrégants?

A limiter en cas d'AAC sauf indication formelle
Association à majoration microbleeds lobaires
Etude RESTART pas de sur risque de récurrence d'HIP après reprise AAP

Statines

Risque de récurrence hématome selon SPARCL 2006
Depuis données contradictoires
Etude SATURN en cours pour évaluer l'intérêt de poursuivre les statines après hématome lobaire

Contrôle des facteurs de risque vasculaires HTA++

Pas de seuil établi chiffres TA
Diminution du risque de récurrence HIP
Labilité tensionnelle = Progression AAC
Glycémie = plutôt impact hématome profond

Nouvelles cibles thérapeutiques: Anticorps anti-A β ?

Etudes dans l'Alzheimer ++ mais risque d'ARIA
Résultats négatifs dans 1 essai sur l'AAC

Oligonucléotide anti sens? Immunothérapie anti-APOE4?

