

# Microangiopathie cérébrale et démence : de la physiopathologie aux perspectives thérapeutiques



## *Cerebral microangiopathy and dementia: From pathophysiology to therapeutic perspectives*

G. Albaret<sup>a</sup>  
S. Debette<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Service de neurologie, CMRR, institut des maladies neurodégénératives, CHU de Bordeaux, place Amélie-Raba-Léon, 33000 Bordeaux, France

<sup>b</sup>Inserm, UMR 1219, Bordeaux Population Health Research Center, université de Bordeaux, 33000 Bordeaux, France

### RÉSUMÉ

La démence est un enjeu majeur de santé publique pour lequel nous manquons actuellement de traitement curatif et préventif. Les atteintes vasculaires cérébrales, en particulier la microangiopathie, souvent « occulte », peuvent entraîner des troubles cognitifs majeurs, mais également agir en synergie avec les lésions neurodégénératives. La présence de facteurs de risques vasculaires en milieu de vie semble aussi augmenter le risque de démence à long terme. L'objectif de cet article est de mettre en lumière ces liens physiopathologiques, et les perspectives de prise en charge préventive des démences.

© 2018 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

### SUMMARY

*Dementia is a major public health challenge for which we have no efficient curative or preventive treatment to date. Often "covert" cerebrovascular disease, especially microangiopathy, can cause cognitive decline and dementia by itself, but can also have synergistic effects in conjunction with neurodegenerative lesions. Midlife exposure to vascular risk factors appears to increase the risk of dementia in late life. The objective of this article is to highlight these pathophysiological links and the potential for prevention of dementia from a vascular perspective.*

© 2018 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

### INTRODUCTION

Près de 50 millions de personnes dans le monde sont atteintes de démence et il est attendu que ces chiffres soient multipliés par trois d'ici 2050 du fait de l'augmentation de l'espérance de vie et du vieillissement des populations [1]. L'impact de ces pathologies neurodégénératives est majeur, tant à l'échelle individuelle, que sur le plan social en termes de charge de soin. La maladie d'Alzheimer, associant amyloïdopathie et tauopathie, correspond à la forme la plus fréquente de trouble cognitif majeur. L'atteinte neurovasculaire

augmente également considérablement le risque de démence, et est fréquemment associée aux lésions neurodégénératives de type Alzheimer [2]. Face au vieillissement de la population, et en l'absence actuelle de traitement curatif, il est indispensable d'identifier des axes de prévention efficaces des démences, et leur composante vasculaire constitue une cible importante.

Récemment, plusieurs études épidémiologiques ont suggéré une diminution de l'incidence et de la prévalence des démences à travers le monde [3,4], par exemple dans la Framingham Heart study, où l'incidence est

### MOTS CLÉS

Démences  
Troubles cognitifs majeurs  
Facteurs de risque vasculaire  
Microangiopathie  
Prévention

### KEYWORDS

*Dementia  
Neurocognitive disorder  
Vascular risk factor  
Microangiopathy  
Small vessel disease  
Preventive care*

### Auteur correspondant :

**G. Albaret,**  
Service de neurologie, CMRR,  
institut des maladies  
neurodégénératives, CHU de  
Bordeaux, place Amélie-Raba-  
Léon, 33000 Bordeaux, France.  
Adresse e-mail :  
guillaume.albaret@chu-bordeaux.fr

passée en 30 ans de 3,6 à 2 % [5]. La réserve cognitive acquise par un niveau socio-éducatif plus élevé pourrait expliquer en partie le recul de l'âge d'entrée dans la démence, mais l'amélioration de la prise en charge des facteurs de risque vasculaires, notamment l'hypertension artérielle (HTA), représente également une explication potentielle, soulignant là aussi l'importance de s'intéresser à l'impact de la pathologie vasculaire sur le risque de démence.

L'objectif de cet article est de mettre en lumière les liens épidémiologiques et physiopathologiques entre atteinte vasculaire cérébrale et risque de démence, et l'impact de la prise en charge des facteurs de risque vasculaire sur la prévention du déclin cognitif.

### TROUBLES COGNITIFS SECONDAIRES AUX LÉSIONS CÉRÉBROVASCULAIRES

Deux éléments sont nécessaires pour le diagnostic de trouble cognitif associé aux lésions cérébrovasculaires : une performance en-dessous des normes dans au moins un domaine aux tests neuropsychologiques, tenant compte de l'âge et du niveau éducatif, et la présence d'anomalies vasculaires en imagerie cérébrale. Ces lésions vasculaires peuvent être symptomatiques, associées à un accident vasculaire cérébral (AVC) ou « occultes ».

#### Troubles cognitifs post-AVC

Les troubles cognitifs post-AVC peuvent être soit secondaires à une lésion unique sur une zone d'intérêt (ex. : le thalamus), soit à des atteintes multiples ou récidivantes avec aggravation cognitive en pallier. Le risque de développer une démence au décours d'un premier AVC est de 10 % et s'élève à plus de 30 % à la suite d'AVC multiples [6]. Des troubles cognitifs antérieurs à l'AVC sont souvent retrouvés et peuvent être dépistés à l'aide de questionnaires tels que l'IQCODE [6]. Selon une méta-analyse de 2009, environ 10 % des patients présentent un état démentiel avant leur premier AVC, soit deux fois plus qu'en population générale [6].

#### Troubles cognitifs et lésions cérébrovasculaires « occultes »

Les atteintes vasculaires cérébrales occultes correspondent à un groupe hétérogène de lésions visualisées en imagerie cérébrale, extrêmement fréquentes en population générale âgée, parmi lesquelles on retrouve :

- les hypersignaux de substance blanche en IRM ou leuco-araïose, en hypersignal T2 et FLAIR ;
- les infarctus cérébraux silencieux, dit lacunaires lorsqu'ils sont < 15 mm de diamètre et de localisation profonde (à l'exclusion du cortex et du cervelet) ;
- les microsaignements détectés en hyposignal T2\* [7].

Dans l'immense majorité des cas, ces lésions sont dues à une maladie des petites artères ou microangiopathie cérébrale. Les espaces périvasculaires dilatés ou de Virchow-Robin, longtemps considérés comme des variants anatomiques, sont constitués également un nouveau marqueur de microangiopathie cérébrale. Les lésions microvasculaires cérébrales seraient responsables à elles seules de 36 à 67 % des troubles neurocognitifs majeurs [8].

Les hypersignaux de substance blanche (HSB) peuvent être quantifiés par des logiciels automatisés ou à l'aide d'échelles visuelles semi-quantitatives telles que l'échelle de Scheltens ou de Fazekas. La présence d'HSB étendus est associée, selon une méta-analyse de 2010, à un risque accru de développer un AVC (triplé) ou une démence (doublé) [9]. Les infarctus silencieux et les microsaignements sont également associés à un risque accru d'AVC et de démence [10,11]. Une charge élevée en espaces périvasculaires dilatés semble aussi associée à un risque accru de démence, mais les données sont très peu nombreuses [12].

Les mécanismes par lesquels ces lésions cérébrovasculaires occultes contribuent au risque de démence sont probablement divers. Elles induisent un appauvrissement des connexions cortico-sous-corticales au sein de la substance blanche [13–15], avec un syndrome dysexécutif au premier plan. D'autres mécanismes pourraient inclure une interaction avec des lésions neurodégénératives de type Alzheimer, accélérant leur expression clinique [16], voire une causalité inverse par le biais d'une dégénérescence wallérienne ou d'une angiopathie amyloïde secondaire à la maladie d'Alzheimer [17,18], caractérisée par des dépôts de peptide A $\beta$  au niveau des parois vasculaires responsables d'AVC hémorragiques, de microsaignements et d'une sidérose corticale superficielle [19].

Plusieurs hypothèses physiopathologiques peuvent être avancées pour expliquer le lien entre maladie d'Alzheimer et atteinte neurovasculaire. La neuro-inflammation, fréquemment retrouvée dans les atteintes cérébrovasculaires, peut stimuler l'amyloïdogenèse [20]. En parallèle, le peptide  $\beta$  amyloïde est un puissant vasoconstricteur et pourrait ainsi contribuer à une perturbation de la régulation hémodynamique cérébrovasculaire [21]. La clairance de ce peptide pourrait être altérée par les lésions vasculaires cérébrales et en particulier l'atteinte microvasculaire [22].

### IMPACT DES FACTEURS DE RISQUE VASCULAIRES ET DE LEUR TRAITEMENT SUR LE RISQUE DE DÉMENCE

Près d'un tiers de cas de démence serait dû à des facteurs de risque potentiellement modifiables, notamment vasculaires [23,24]. L'HTA et la dyslipidémie sont les deux facteurs de risque les plus répandus dans la population générale, pour lesquels il existe des thérapeutiques efficaces. Connaître précisément leur impact sur le risque de démence est crucial dans l'exploration des stratégies de prévention de la démence.

#### Hypertension Artérielle (HTA)

Le lien causal très fort entre HTA et risque d'AVC, à la fois ischémique et hémorragique est connu depuis longtemps [25]. L'HTA est aussi est facteur de risque majeur de lésions cérébrovasculaires occultes en imagerie cérébrale [26]. Toutefois, les données épidémiologiques sur le lien de l'HTA avec le déclin cognitif et la démence sont beaucoup plus hétérogènes. La présence d'HTA en milieu de vie apparaît associée avec un risque augmenté de déclin cognitif, surtout sur la vitesse de traitement et les fonctions exécutives [27], de démence et de maladie d'Alzheimer [28–30]. Ces associations ne sont pas retrouvées dans la plupart des études mesurant la pression artérielle à un âge très avancé. Plusieurs éléments peuvent expliquer ces résultats : les mesures de pression artérielle en

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8690614>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8690614>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)