

## COMMUNICATION

### **Influence des facteurs de risque vasculaires et de leur traitement sur la cognition.**

MOTS-CLÉS : DYSFONCTIONNEMENT COGNITIF. MALADIE D'ALZHEIMER. DÉMENCE VASCULAIRE. PRESSION ARTÉRIELLE. CHOLESTÉROL. ANTIHYPERTENSEURS. ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL

### *Influence of vascular risk factors and their treatments on cognition.*

KEY WORDS: COGNITIVE DYSFUNCTION. ALZHEIMER DISEASE. DEMENTIA, VASCULAR. ARTERIAL PRESSURE. CHOLESTEROL. ANTIHYPERTENSIVE AGENTS. STROKE

Didier LEYS <sup>1</sup>, Stéphanie BOMBOIS, Régis BORDET.

**Didier Leys et Stéphanie Bombois déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article. Régis Bordet déclare avoir reçu des honoraires de Novartis, Lundbeck, Otsuka pour des travaux d'expertise et de Lundbeck et Otsuka pour des conférences.**

## RÉSUMÉ

*Les mécanismes par lesquels les facteurs de risque vasculaire peuvent induire des troubles cognitifs sont multiples : (i) ils favorisent les accidents vasculaires cérébraux (AVC) ; (ii) ils favorisent les lésions vasculaires cérébrales dites silencieuses (infarctus, micro-infarctus corticaux, micro-saignements, anomalies de la substance blanche) qui favorisent elles-mêmes l'atrophie cérébrale, fortement liée au déclin cognitif ; (iii) ils favorisent la maladie d'Alzheimer (MA) ; (iv) les lésions Alzheimer et les lésions vasculaires du cerveau se potentialisent, expliquant que chez un patient ayant des lésions infra cliniques de MA, un AVC peut anticiper le début d'une MA ; (v) une interaction est possible entre lésions vasculaires et dégénératives : l'ischémie favorise la synthèse amyloïde, et les lésions Alzheimer favorisent les lésions ischémiques cérébrales par leur effet vasoactif, et hémorragiques*

<sup>1</sup> Univ.-Lille. Inserm U 1171. CHU Lille. FHU Vascog. Service de neurologie et pathologie neurovasculaire. Hôpital Roger Salengro. 59037 Lille. France ; e-mail : didier.leys@univ-lille.fr

Tirés à part : Professeur Didier LEYS, Service de neurologie vasculaire, Hôpital Roger Salengro, 59037 Lille.

Article reçu le 18 mars 2017, accepté le 9 mai 2017

par l'angiopathie amyloïde ; (vi) des mécanismes indépendants des lésions vasculaires existent : vasoconstriction des artères perforantes dans l'hypertension artérielle avec ischémie chronique qui favorise l'amyloïdogénèse, et altération de la synaptogénèse et du fonctionnement neuronal dans le diabète de type 2, qui accélèrent la phosphorylation des protéines Tau.

Les études épidémiologiques suggèrent un effet délétère des facteurs de risque vasculaire sur les fonctions cognitives, ce qui ne signifie pas nécessairement que la prise en charge de ces facteurs prévient le déclin cognitif. À ce jour, aucune étude n'a jamais évalué les effets de la prise en charge des facteurs de risque vasculaires avec la cognition comme critère de jugement principal. Celles menées avec des antihypertenseurs ont montré l'absence d'effet délétère y compris chez le sujet âgé, et une tendance favorable, qui n'a été significative que dans un seul essai et de façon marginale. Avec les statines, la méta-analyse suggère une réduction du risque de démence, mais seulement à long terme.

Des essais cliniques sont nécessaires pour évaluer la tolérance et l'efficacité des traitements des facteurs de risque vasculaire sur la cognition. Il conviendrait de recruter des patients d'âge moyen, avec un suivi long et un effectif important, d'utiliser des critères de jugement intermédiaires et de tester une approche multi-domaine.

## SUMMARY

Vascular risk factors may lead to cognitive impairment through several mechanisms : (i) occurrence of strokes ; (ii) occurrence of silent lesions of the brain (silent strokes, micro-infarcts, micro-bleeds, white matter changes) favouring the occurrence of cerebral atrophy directly linked to cognitive decline ; (iii) vascular risk factors are also risk factors of Alzheimer's disease (AD) ; (iv) summation of vascular and AD lesions of the brain, the presence of subclinical AD lesions leading to an anticipation of the clinical onset of AD in patients with acute stroke and pre-existent silent AD lesions ; (v) interaction between vascular and degenerative lesions of the brain : cerebral ischaemia favours amyloidogenesis, and AD lesions favours ischaemic and haemorrhagic strokes due to amyloid angiopathy ; (vi) mechanisms independent of vascular lesions may occur: chronic vasoconstriction of perforating arteries leading to chronic ischaemia and amyloid synthesis, impairment of synaptogenesis in diabetes mellitus leading to an acceleration of Tau phosphorylation.

Epidemiological studies suggest that vascular risk factors are associated with cognitive impairment. This does not necessarily mean that managing those factors protects against cognitive decline. No study has evaluated the impact of their treatment with cognition as primary end point. Antihypertensive agents have no deleterious effect, even in elderly patients, and tend to have a favourable effect, that just reached significance in only one study. A meta-analysis suggests that statins reduce the risk of cognitive impairment but the effect is small and needs a long follow-up to become significant.

Clinical trials are needed to better evaluate efficacy and safety of treatments of vascular risk factors on cognition. They will need to include middle-aged patients, with a long follow-up and a sample size large enough, to use intermediate endpoints and to have a multi domain approach.

## **INTRODUCTION**

L'espérance de vie a doublé depuis la révolution française, de façon progressive, avec quatre brèves périodes de pause ou de régression liées aux guerres napoléoniennes, à la guerre de 1870 et aux deux guerres mondiales. Cette augmentation de l'espérance de vie a d'abord été liée à une baisse de la mortalité infantile, puis plus récemment à une baisse de la mortalité tardive observée tout au long du 20<sup>e</sup> siècle. Celle-ci est responsable de l'écllosion de maladies nouvelles ou de maladies autrefois considérées rares. Il s'agit de maladies non transmissibles, en particulier les cancers, les maladies cardiaques et vasculaires, et les maladies neurodégénératives.

Sans être une maladie due au vieillissement, le déclin cognitif est néanmoins plus fréquent à un âge avancé. À cet âge, les facteurs de risque vasculaires sont également fréquents et plus anciens. En raison des implications thérapeutiques possibles, il est important de connaître l'influence des facteurs de risque vasculaires et de leurs traitements sur la cognition. La plupart des travaux sur le sujet se sont intéressés aux liens entre accidents vasculaires cérébraux (AVC) et cognition. Dans ce rapport nous nous intéressons également aux liens directs entre facteurs de risque vasculaire et cognition, indépendamment de la présence de lésions cérébrales d'origine vasculaire.

## **DÉCLIN COGNITIF : DÉFINITION, CAUSES ET CONSÉQUENCES**

### **Définitions**

Un déclin cognitif est une altération des fonctions intellectuelles confirmée par des tests neuropsychologiques. La plupart des troubles cognitifs, qualifiés de « légers », n'entraîne aucun retentissement sur la vie quotidienne. Lorsqu'il y a un retentissement sur les activités de base de la vie quotidienne, et que l'indépendance est compromise, ils sont alors qualifiés de « trouble cognitif majeur » (tableau 1), ce terme ayant remplacé dans le DSM-V celui de « démence ».

### **Causes**

Les principales causes de troubles cognitifs sont les maladies neurodégénératives, que l'on divise en « corticales » (maladie d'Alzheimer [MA], dégénérescence lobaire fronto-temporale, forme corticale de maladie à corps de Lewy) et « sous-corticales » (maladie de Parkinson, maladie de Huntington, forme sous-corticale de maladie à corps de Lewy). Les autres causes de troubles cognitifs sont les affections vasculaires, les maladies transmissibles (VIH, syphilis, maladies à prions), et les causes traumatiques, mécaniques (hydrocéphalie à pression normale, tumeurs frontales), métaboliques, toxiques et endocriniennes. La MA, les démences vasculaires, et les démences mixtes (MA/vasculaires) sont les plus fréquentes.

TABLEAU 1. — Définition du trouble neurocognitif majeur selon le DSM-V

- A. Présence d'un déclin cognitif significatif par rapport au niveau de performance antérieur, dans un ou plusieurs domaine (s) de la cognition (attention divisée, fonctions exécutives, apprentissage et mémoire, langage, perception-motricité ou cognition sociale) sur la base :
  - 1. D'une préoccupation de l'individu, d'un proche bien informé, ou du clinicien, quant à un déclin significatif de la fonction cognitive ; et
  - 2. D'un déficit de la performance cognitive, documenté par des tests neuropsychologiques standardisés ou, en leur absence, par toute autre évaluation clinique quantifiée.
- B. Les déficits cognitifs interfèrent avec l'indépendance dans les activités quotidiennes (c.-à-d., au minimum, besoin d'aide pour les activités complexes de la vie quotidienne telles que le paiement des factures ou la gestion des médicaments).
- C. Les déficits cognitifs existent en dehors d'une confusion mentale
- D. Les déficits cognitifs ne peuvent pas être expliqués par un autre trouble mental (par exemple trouble dépressif majeur, ou schizophrénie).

### Conséquences

Le risque d'un trouble cognitif léger est la progression vers un trouble cognitif majeur.

Les conséquences d'un trouble cognitif majeur sont une surmortalité d'autant plus importante que le patient est plus jeune et la cause vasculaire : le risque relatif de décès dans la MA, comparé à des sujets sains de même âge, est de 5.4 entre 65 et 74 ans et de 2.8 après 75 ans, et dans les démences vasculaires de 7.2 et 3.5 [1].

### FACTEURS DE RISQUE VASCULAIRES : RELATIONS AVEC LA COGNITION.

L'association entre la présence de facteurs de risque vasculaire à la cinquantaine et la survenue de MA à un âge plus avancé a été démontrée [2-6]. Il en est de même pour la présence de dépôts amyloïdes à un âge avancé [7]. Par ailleurs, chez des patients Alzheimer, la présence de facteurs de risque vasculaires est associée à un déclin plus rapide [8]. L'impact de ces facteurs de risque en population peut être majeur, même si l'impact individuel est faible. Une pression artérielle (PA) élevée ou un diabète n'augmente que modérément le risque à l'échelon individuel. Toutefois, ces conditions étant fréquentes, cette modeste augmentation de risque peut se traduire par un risque attribuable très élevé à l'échelle de la population. Si l'on se réfère aux résultats de la *Honolulu Asia Aging Study* [9], le risque attribuable en population pour une hypertension non traitée est de 40 %, soit 2 fois plus que celui de l'allèle 4 de APO-E [10].

### **Hypertension artérielle**

L'association entre une pression artérielle (PA) élevée à la cinquantaine et la survenue de MA 15 à 21 ans plus tard a été démontrée dans plusieurs cohortes indépendantes [2-4]. L'apparition des premiers signes de MA est souvent précédée pendant quelques années d'une baisse spontanée de la PA [2].

### **Hypercholestérolémie**

L'étude de population française dite des 3 cités a montré qu'un LDL-Cholestérol plus élevé était associé à un risque plus élevé de MA dans le suivi même après ajustement sur le génotype APOE4, alors que les triglycérides et le HDL-Cholestérol ne l'étaient pas [11].

### **Diabète**

Le diabète a un effet délétère sur la cognition, indépendant de la survenue de lésions vasculaires cérébrales aux deux extrêmes de la vie, chez l'enfant dont le cerveau est en développement, et chez le sujet âgé dans le cerveau duquel des lésions dégénératives sont fréquentes [6]. En dehors de ces âges extrêmes, le retentissement du diabète sur la cognition est plus souvent la conséquence de lésions vasculaires.

### **Fibrillation atriale**

La fibrillation atriale, permanente persistante ou paroxystique, est une cause majeure d'infarctus cérébraux chez le sujet âgé. Elle est aussi associée à un risque de déclin cognitif majeur, et celui-ci est indépendant de la survenue d'AVC, laissant supposer que d'autres mécanismes sont impliqués dans la génèse du déclin cognitif que la simple présence de lésions cérébrales d'origine embolique [12].

### **Tabagisme**

L'évaluation de l'effet du tabagisme sur le risque de déclin cognitif et de MA est difficile en raison du biais de survie : les non-fumeurs ayant une espérance de vie plus longue, ont de ce fait un risque de déclin cognitif plus élevé que les fumeurs. Toutefois, l'analyse des études de cohortes, utilisant des méthodes statistiques prenant en compte ce risque compétitif entre mortalité et déclin cognitif, suggèrent que le tabagisme est un facteur de risque indépendant de déclin cognitif et de MA.

### **Obésité et inactivité physique**

L'obésité et l'inactivité sont associées à un risque augmenté de déclin cognitif, mais l'intrication avec d'autres facteurs de risque (hypertension artérielle et diabète en particulier) rend le lien de cause à effet difficile établir.

## **PAR QUELS MÉCANISMES LES FACTEURS DE RISQUE VASCULAIRE PEUVENT-ILS INDUIRE DES TROUBLES COGNITIFS ?**

### **Accidents vasculaires cérébraux (AVC)**

Les facteurs de risque vasculaires favorisent les AVC. Ceux-ci peuvent être directement responsables de troubles cognitifs par la perte de parenchyme cérébral liée aux infarctus ou hémorragies, ou leur localisation stratégique. L'incidence des démences *de novo* après un premier AVC est de 7.4 % par an [13], mais elle est plus élevée en cas de récursive [13].

### **Lésions cérébrales « silencieuses » d'origine vasculaire**

Les facteurs de risque vasculaire peuvent également favoriser les lésions cérébrales dites silencieuses, comme les infarctus silencieux, les micro-infarctus corticaux, les micro-saignements, ou les anomalies de la substance blanche [14]. Ces anomalies favorisent l'atrophie cérébrale, très fortement associée au déclin cognitif [3].

### **Maladie d'Alzheimer**

Il existe un lien entre les facteurs de risque vasculaire, en particulier l'hypertension artérielle (HTA) observée avant 50 ans et la survenue à un âge avancé d'une MA [2].

### **Sommation de lésions vasculaires et dégénératives**

Nous avons émis l'hypothèse selon laquelle les lésions Alzheimer et les lésions vasculaires du cerveau pourraient se potentialiser, expliquant qu'en présence de lésions infra cliniques de MA, la survenue d'un AVC anticiperait le début d'une MA, même si, ni les lésions Alzheimer ni les lésions vasculaires, ne sont suffisantes pour entraîner un trouble cognitif majeur [15].

Cette hypothèse a été en grande partie confirmée par des constatations autopsiques de plusieurs cohortes, dans lesquelles à charge identique de lésions Alzheimer, les patients ayant des lésions vasculaires cérébrales avaient en pré-mortem un déclin cognitif plus sévère [16-20]. Ces constatations sont en bonne corrélation avec l'étude de Kokmen et al [21] qui avait montré que 25 ans après un AVC le risque de MA est le double de celui de la population générale. Si cette hypothèse est exacte, la prévention des AVC devrait ainsi éviter l'anticipation de début clinique de certaines MA. Les résultats de l'étude Syst-Eur [22] vont dans ce sens.

### **Interactions entre lésions vasculaires et dégénératives**

Les relations entre lésions Alzheimer et lésions vasculaires semblent bien ne pas se limiter à un simple effet de sommation des lésions, mais consister aussi en une réelle interaction : l'ischémie cérébrale favorise la synthèse amyloïde qui fait le lit des lésions de la MA, et les lésions Alzheimer favorisent à la fois les lésions ischémiques

cérébrales par leur effet vasoactif [23] et hémorragiques par l'angiopathie amyloïde [24]. Il y a de plus en plus d'arguments suggérant qu'une dysfonction cérébro-vasculaire au niveau de l'unité neurovasculaire joue un rôle dans les déclin cognitifs d'origine vasculaire [3] mais aussi dans la MA [23]. Des données biochimiques, cellulaires et moléculaires suggèrent que la MA est due à un processus neurodégénératif aboutissant à la dysfonction puis à la mort neuronale par surcharge en peptide amyloïde  $\beta$  ( $A\beta$ ) et hyper phosphorylation des protéines Tau [26]. Les facteurs de risque vasculaire et les lésions de MA altèrent à la fois la structure et le fonctionnement de l'unité neurovasculaire, structure au niveau de laquelle les vaisseaux cérébraux entrent en contact avec les cellules cérébrales [23]. Ces effets sont médiés par le stress oxydatif et l'inflammation [23]. Toute agression de l'unité neurovasculaire altère la régulation du débit sanguin cérébral, favorise la rupture de la barrière hémato-encéphalique (BHE) qui est le gardien de l'homéostasie cérébrale, et réduit les capacités de réparation cérébrales. Cela amplifie le dysfonctionnement cérébral et les lésions consécutives à une ischémie cérébrale, et le développement d'un processus neurodégénératif [23].

La constatation dans des études épidémiologiques que la MA et les pathologies vasculaires partagent les mêmes facteurs de risque vasculaires pouvait être simplement le témoin de la présence de comorbidités, la fréquence des facteurs de risque vasculaires et de la MA augmentant avec l'âge. Un rapport de cause à effet n'est pas automatique. Toutefois, cette constatation a généré l'hypothèse selon laquelle les facteurs vasculaires pourraient jouer un rôle dans la pathogénie de la MA [27]. Cette hypothèse est suggérée par les études animales montrant que le peptide  $A\beta$  a des effets cérébro-vasculaires puissants et que l'hypoxie et l'ischémie sont de puissants modulateurs de l'amyloïdogénèse [28]. Le peptide  $A\beta$  et les facteurs de risque vasculaires ont les mêmes cibles au niveau de l'unité neuro-vasculaire, dont ils altèrent le fonctionnement et la structure (cellules vasculaires et péri vasculaires, cellules gliales, neurones). L'altération de la BHE, a 5 conséquences majeures sous forme d'altérations de : (i) la régulation du débit sanguin cérébral (ii) la régulation des échanges vaisseau-cerveau (iii) la surveillance immunitaire du cerveau (iv) la trophicité du cerveau, et de (v) l'équilibre hémostatique (facteurs hémostatiques dans la paroi vasculaire et pro-fibrinolytique dans l'endothélium) [23].

L'ischémie favorise l'accumulation de peptide  $A\beta$  par réduction de sa clairance vasculaire [29] et favorise la synthèse de peptide  $A\beta$  à partir de son précurseur par hyper expression et hyperactivité de la sécrétase  $\beta$  [30].

### **Mécanismes indépendants des lésions cérébrales d'origine vasculaire**

Si l'influence des facteurs de risque vasculaire dans la pathogénie des démences et des déclin cognitifs consécutifs à des lésions vasculaires du cerveau répond à un mécanisme assez évident (le facteur de risque favorise les lésions cérébrales, qui elles-mêmes favorisent le déclin cognitif), l'association entre ces facteurs vasculaires et la MA sans intermédiaire vasculaire l'est moins.

Le mécanisme par lequel les facteurs de risque vasculaire pourraient induire un déclin cognitif, y compris de type Alzheimer, en dehors de toute lésion vasculaire cérébrale, n'est pas totalement identifié. Dans l'hypertension artérielle, la vasoconstriction des artères perforantes dont l'objectif est de maintenir un débit sanguin cérébral normal pourrait générer une ischémie chronique qui fait le lit de l'amyloïdogénèse.

Dans le diabète les liens avec les troubles cognitifs ne dépendent pas que de l'existence de lésions vasculaires cérébrales : la résistance à l'insuline et le diabète de type 2 entraînent une altération de la synaptogénèse et du fonctionnement neuronal qui peuvent favoriser des troubles cognitifs, et aussi accélérer la phosphorylation des protéines Tau, favorisant ainsi les dépôts amyloïdes et les dégénérescences neurofibrillaires qui font le lit des lésions Alzheimer [31].

### **QUELS SONT LES EFFETS COGNITIFS DES TRAITEMENTS DES FACTEURS DE RISQUE VASCULAIRE ?**

Déterminer le rôle de ces facteurs de risque au niveau de la population, sur toutes les formes de déclin cognitif majeur, y compris de la MA, est d'un intérêt majeur pour la prévention. Les formes les plus fréquentes de démences affectant les sujets les plus âgés, même si l'on peut simplement différer de façon modeste la survenue d'un déclin cognitif significatif, la traduction au niveau de la population sera une réduction de l'incidence des déclin cognitifs majeurs, y compris de la MA, car bon nombre de ces patients décéderont d'autres causes auparavant. Parmi les 106 millions de cas de MA attendus dans le monde en 2050, 23 (soit un peu plus de 1/5) pourraient être évités par une prise en charge d'un facteur de risque qui différerait seulement de 2 ans le début de la maladie [32].

Les études épidémiologiques suggérant un effet délétère des facteurs de risque vasculaire sur les fonctions cognitives sont concordantes. Elles ne signifient pas nécessairement que la prise en charge de ces facteurs prévient le déclin cognitif. Seuls des essais randomisés peuvent le démontrer. Se trouvent en effet dans la balance d'une part un effet positif probable sur la part vasculaire des troubles cognitifs, et les phénomènes dégénératifs qu'ils induisent, l'effet favorable connu sur les événements tels que l'infarctus du myocarde, les AVC et la mort vasculaire, et d'autre part les éventuels effets délétères des traitements.

À ce jour, aucune étude n'a jamais évalué les effets de la prise en charge des facteurs de risque vasculaires sur la cognition avec celle-ci comme critère de jugement principal. Les seules études dont nous disposons sont des études de prévention avec comme critère de jugement principal les AVC, l'infarctus du myocarde et la mort vasculaire. La cognition fait partie des critères de jugement secondaire dans certaines de ces études. L'effectif nécessaire est calculé pour répondre à la question concernant le critère de jugement principal. Certaines de ces études ont dû être arrêtées car la réponse sur le critère principal était obtenue, alors que l'effectif était



encore trop faible, ou le suivi trop court, pour répondre à la question sur le critère cognitif.

L'*European Stroke Organisation* (ESO) a proposé d'inclure comme critère de jugement secondaire des critères cognitifs dans les essais cliniques en pathologie neurovasculaire. Il serait souhaitable qu'il en soit de même dans les essais de prévention.

### **Hypertension artérielle**

Plusieurs essais cliniques d'antihypertenseurs conduits chez des sujets hypertendus [22,33-38], ou en post AVC chez des sujets dont la PA était normale ou normalisée [37, 38], ont inclus la cognition dans les critères de jugement secondaires. Ces études n'apportent pas de preuve formelle d'un effet favorable de la baisse de la PA sur la prévention du déclin cognitif, mais leurs résultats, en tendance, vont dans un sens favorable. Aucune ne montre d'effet délétère. Toutefois, aucune n'avait eu un calcul d'effectif et de durée de suivi basée sur l'hypothèse d'une prévention du déclin cognitif. La seule étude qui ait atteint le seuil de significativité est Syst-Eur (nitrendipine vs. Placebo chez des sujets âgés ayant une hypertension systolique) [22]. Ses conclusions sont basées sur seulement 32 cas de démence survenus dans le suivi d'une cohorte de 2 418 patients. Au total, les essais impliquant les antihypertenseurs ont montré l'absence d'effet délétère y compris chez le sujet âgé, et soit une absence d'effet soit une tendance en faveur du traitement, qui n'a été significative que dans un seul essai et de façon assez marginale [22].

À l'inverse, la question d'une aggravation d'un déclin cognitif sous l'effet d'une baisse de la PA par traitement a été évoquée à partir d'études observationnelles montrant une mortalité plus faible chez les patients ayant un déclin cognitif léger lorsque la PA est un peu plus élevée [39]. L'étude DANTE réalisée chez des sujets âgés ayant un déclin cognitif léger n'a pas permis de démontrer que l'arrêt du traitement pendant 16 semaines améliore les fonctions cognitives [40].

### **Hypercholestérolémie**

Dans les essais randomisés et leur méta-analyse, en prévention primaire et en prévention secondaire, les statines réduisent significativement le risque d'infarctus du myocarde, d'AVC et de mort vasculaire, quel que soit le profil de patients. Il s'agit là de l'effet bénéfique majeur des statines.

En 2012 la *Food and Drug Administration* a émis une alerte selon laquelle quelques patients sous statine ont développé des troubles de mémoire ou une confusion. Cette alerte reposait sur de petits essais randomisés et des données observationnelles, y compris de simples rapports de cas. La presse grand public s'est emparé du sujet aux USA.

Plusieurs mécanismes ont été évoqués pour expliquer un effet délétère possible des statines sur les fonctions cognitives : une réduction excessive du taux de cholestérol

pourrait altérer l'intégrité des membranes cellulaires neuronales, et les statines lipophiles qui traversent la BHE (simvastatine, atorvastatine) pourraient avoir des effets neuronaux directs. À l'opposé les statines pourraient aussi avoir des effets protecteurs sur le cerveau : réduction des AVC, amélioration de la fonction endothéliale, effet anti radicaux libres, effet anti inflammatoire.

Les essais randomisés n'ont pas mis en évidence d'effet notable sur le risque de démence des statines, mais leur méta-analyse [41] suggère l'absence d'effet cognitif à court terme (296 participants, modification moyenne au *digit symbol substitution test* 1.65, 95 % CI -0.03 to 3.32). À long terme cette méta-analyse [41] suggère une réduction du risque de démence sous statine (23 433 participants, suivi moyen 6.2 ans, Hazard Ratio pour la survenue d'une démence 0.71, 95 % CI HR 0.61 à 0.82 soit une réduction relative de risque de 18 à 39 % en 6 ans). Par ailleurs, les patients ayant une MA qui reçoivent des hypolipémiants déclinent moins vite que les autres dans des études observationnelles [42]. Au total, rien ne suggère un effet délétère des statines sur les fonctions cognitives, et les essais cliniques suggèrent au contraire un effet bénéfique, pour peu que les essais soient poursuivis assez longtemps.

### **Diabète, tabagisme, obésité et inactivité physique**

L'évaluation de la prise en charge de ces 4 facteurs de risque vasculaires sur le déclin cognitif est difficile car (i) le bénéfice sur d'autres organes est tel qu'il n'est pas imaginable d'envisager des essais avec un groupe non traité, et (ii) certaines de ces prises en charge interfèrent avec d'autres facteurs de risques (par exemple activité physique et pression artérielle). Le bénéfice lié au traitement du diabète, l'arrêt du tabac et la réduction de poids a été largement prouvé pour les pathologies coronariennes et les AVC. L'activité physique régulière est associée à une réduction du risque de déclin cognitif et de MA [43], mais il est possible que cet effet favorable soit en partie lié à la baisse de PA et à la perte de poids.

### **Prise en charge multidomaine**

L'étude épidémiologique de Rotterdam a suggéré que l'élimination des 7 facteurs de risque vasculaires les plus importants permettrait de réduire de 30 % l'incidence des démences, d'où l'hypothèse selon laquelle une prise en charge multi domaine serait plus efficace que la prise en charge d'un seul facteur [44]. Les patients ayant une MA dont l'ensemble des facteurs de risque sont traités [45] dans des études observationnelles déclinent moins vite. En raison du caractère observationnel, il est toujours difficile de savoir si c'est le fait de traiter intensivement les facteurs de risque qui explique l'évolution plus lente ou au contraire, si les praticiens n'ont pas tendance à traiter moins énergiquement les patients dont la maladie évolue plus vite. L'étude PreDiva [46] conduite aux Pays Bas a comparé dans un essai randomisé, une prise en charge conventionnelle et une prise en charge plus intensive de 6 facteurs de risque avec un suivi de 6 ans. Cette étude n'a pas montré de différence significative entre les

2 groupes pour l'incidence des démences, mais cette absence d'effet pourrait s'expliquer par le fait que le niveau de prise en charge aux Pays Bas est déjà excellent, avec peu de différences entre le groupe prise en charge conventionnelle et le groupe prise en charge intensive.

## PERSPECTIVES

Deux domaines nécessitent d'être développés :

1) La méthodologie des essais cliniques. Des essais cliniques sont nécessaires pour évaluer la tolérance et l'efficacité des traitements des facteurs de risque vasculaire dans la survenue de troubles cognitifs. Pour se mettre dans les meilleures dispositions pour mettre en évidence un effet favorable il conviendrait :

- *De recruter des patients pas trop âgés* car le poids relatif des facteurs de risque vasculaire dans la survenue de troubles cognitifs diminue avec l'âge [47], mais pas trop jeunes, car le nombre de cas incidents de démence chez des sujets trop jeunes sera trop faible pour aboutir à des conclusions fiables. Pour avoir une chance de démontrer un effet favorable de telles études nécessitent un suivi très long, de l'ordre de 10 ans, et un effectif très important.
- *D'envisager la possibilité d'utiliser des critères de jugement intermédiaires*, au moins dans un premier temps, de façon à avoir des essais plus courts, avec moins de patients. De tels critères intermédiaires pourraient être le déclin cognitif non démentiel ou des critères d'imagerie tels que l'évolution de l'atrophie cérébrale dont il a été montré — y compris dans des pathologies purement vasculaires comme le CADASIL — qu'il était le critère d'imagerie le plus corrélé au déclin cognitif [48]. Cela aurait le mérite de n'entreprendre des études prolongées sur de grands effectifs qu'avec une très forte présomption de positivité.
- *D'envisager de tester non pas la prise en charge d'un seuil facteur de risque, mais tous les facteurs de risque* du patient en une approche multi-domaine.
- *De tenir compte dans les essais cliniques de l'influence de facteurs génétiques*, les facteurs environnementaux et les traitements n'ayant pas le même poids selon la conformation génétique d'un individu [49].

2) *Évaluer en population les effets d'une meilleure prise en charge des facteurs de risque vasculaire.* L'augmentation d'incidence des démences dans les populations occidentales, y compris de la MA, est en grande partie liée à l'augmentation de la longévité. Elle ne doit pas faire perdre de vue que les populations nées au début du xx<sup>e</sup> siècle avaient un risque de démence plus élevé que leurs enfants au même âge [50]. La meilleure prise en charge des facteurs de risque vasculaire pourrait expliquer cet effet, même si d'autres facteurs interviennent probablement (meilleure hygiène, niveau d'éducation plus élevé, moins de stress lié aux guerres etc.).

## RÉFÉRENCES

- [1] Katzman R, Hill LR, Yu ES, Wang ZY, Booth A, Salmon DP, et al. The malignancy of dementia. Predictors of mortality in clinically diagnosed dementia in a population survey of Shanghai, China. *Arch Neurol.* 1994;51(12):1220-5.
- [2] Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet.* 1996;347(9009):1141-5.
- [3] Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hanninen T, Hallikainen M, Alhainen K, et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *Br Med J.* 2001;322(7300):1447-51.
- [4] Hofman A, Ott A, Breteler MM, Bots ML, Slioter AJ, van Harskamp F, et al. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet.* 1997;349(9046):151-4.
- [5] Luchsinger JA, Reitz C, Honig LS, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology.* 2005;65(4):545-51.
- [6] Biessels GJ, Deary IJ, Ryan CM. Cognition and diabetes: a lifespan perspective. *Lancet Neurol.* 2008;7(2):184-90.
- [7] Gottesman RF, Schneider ALC, Zhou Y, Coresh J, Green E, Gupta N, et al. Association Between Midlife Vascular Risk Factors and Estimated Brain Amyloid Deposition. *JAMA.* 2017;317(14):1443-50.
- [8] Mielke MM, Rosenberg PB, Tschanz J, Cook L, Corcoran C, Hayden KM, et al. Vascular factors predict rate of progression in Alzheimer disease. *Neurology.* 2007;69(19):1850-8.
- [9] Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, Masaki K, Foley D, White LR, et al. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging.* 2000;21:49-55.
- [10] Viswanathan A, Rocca WA, Tzourio C. Vascular risk factors and dementia: how to move forward? *Neurology.* 2009;72(4):368-74.
- [11] Schilling S, Tzourio C, Soumaré A, Kaffashian S, Dartigues J-F, Ancelin M-L, et al. Differential associations of plasma lipids with incident dementia and dementia subtypes in the 3C Study: A longitudinal, population-based prospective cohort study. Miller BL, editor. *PLoS Med.* 2017; 14(3):e1002265.
- [12] Poggesi A, Inzitari D, Pantoni L. Atrial Fibrillation and Cognition: Epidemiological Data and Possible Mechanisms. *Stroke.* 2015;46(11):3316-21.
- [13] Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2009;8(11):1006-18.
- [14] Dichgans M, Leys D. Vascular Cognitive Impairment. *Circ Res.* 2017;120(3):573-91.
- [15] Pasquier F, Leys D. Why are stroke patients prone to develop dementia? *J Neurol.* 1997; 244(3):135-42.
- [16] Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA.* 1997; 277(10):813-7.
- [17] Troncoso JC, Zonderman AB, Resnick SM, Crain B, Pletnikova O, O'Brien RJ. Effect of infarcts on dementia in the Baltimore longitudinal study of aging. *Ann Neurol.* 2008; 64(2):168-76.

- [18] Petrovitch H, Ross GW, Steinhorn SC, Abbott RD, Markesbery W, Davis D, et al. AD lesions and infarcts in demented and non-demented Japanese-American men. *Ann Neurol.* 2005; 57(1):98-103.
- [19] Riekse RG, Leverenz JB, McCormick W, Bowen JD, Teri L, Nochlin D, et al. Effect of vascular lesions on cognition in Alzheimer's disease: a community-based study. *J Am Geriatr Soc.* 2004; 52(9):1442-8.
- [20] Neuropathology Group. Medical Research Council (MRC CFAS). Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. *Lancet.* 2001;357(9251):169-75.
- [21] Kokmen E, Whisnant JP, O'Fallon WM, Chu CP, Beard CM. Dementia after ischemic stroke: a population-based study in Rochester, Minnesota (1960-1984). *Neurology.* 1996;46(1):154-9.
- [22] Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Babarskiene MR, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet.* 1998;352(9137):1347-51.
- [23] Iadecola C. The overlap between neurodegenerative and vascular factors in the pathogenesis of dementia. *Acta Neuropathol.* 2010;120(3):287-96.
- [24] Moulin S, Labreuche J, Bombois S, Rossi C, Boulouis G, Hénon H, et al. Dementia risk after spontaneous intracerebral haemorrhage: a prospective cohort study. *Lancet Neurol.* 2016; 15(8):820-9.
- [25] Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2010;362(4):329-44.
- [26] Iadecola C, Gorelick PB. Converging pathogenic mechanisms in vascular and neurodegenerative dementia. *Stroke.* 2003;34(2):335-7.
- [27] Iadecola C. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci.* 2004;5(5):347-60.
- [28] Cirrito JR, Yamada KA, Finn MB, Sloviter RS, Bales KR, May PC, et al. Synaptic activity regulates interstitial fluid amyloid-beta levels *in vivo*. *Neuron.* 2005;48(6):913-22.
- [29] Wen Y, Onyewuchi O, Yang S, Liu R, Simpkins JW. Increased beta-secretase activity and expression in rats following transient cerebral ischemia. *Brain Res.* 2004;1009(1-2):1-8.
- [30] Tadic M, Cuspidi C, Hering D. Hypertension and cognitive dysfunction in elderly: blood pressure management for this global burden. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16(1):208.
- [31] Kleinridders A, Ferris HA, Cai W, Kahn CR. Insulin Action in Brain Regulates Systemic Metabolism and Brain Function. *Diabetes.* 2014;63(7):2232-43.
- [32] Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi HM. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2007;3(3):186-91.
- [33] Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA.* 1991;265(24):3255-64.
- [34] Anderson C, Teo K, Gao P, Arima H, Dans A, Unger T, et al. Renin-angiotensin system blockade and cognitive function in patients at high risk of cardiovascular disease: analysis of data from the ONTARGET and TRANSCEND studies. *Lancet Neurol.* 2011;10(1):43-53.
- [35] Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. The study on cognition and prognosis in the elderly (scope): Principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens.* 2003;21(5):875-86.
- [36] Peters R, Beckett N, Forette F, Tuomilehto J, Clarke R, Ritchie C, et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol.* 2008; 7(8):683-9.

- [37] Tzourio C, Anderson C, Chapman N, Woodward M, Neal B, MacMahon S, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med.* 2003;163(9):1069-75.
- [38] Pearce LA, McClure LA, Anderson DC, Jacova C, Sharma M, Hart RG, et al. Effects of long-term blood pressure lowering and dual antiplatelet treatment on cognitive function in patients with recent lacunar stroke: a secondary analysis from the SPS3 randomised trial. *Lancet Neurol.* 2014;13(12):1177-85.
- [39] Ogliari G, Westendorp RGJ, Muller M, Mari D, Torresani E, Felicetta I, et al. Blood pressure and 10-year mortality risk in the Milan Geriatrics 75+ Cohort Study: role of functional and cognitive status. *Age Ageing.* 2015;44(6):932-7.
- [40] Moonen JEF, Foster-Dingley JC, de Ruijter W, van der Grond J, Bertens AS, van Buchem MA, et al. Effect of Discontinuation of Antihypertensive Treatment in Elderly People on Cognitive Functioning-the DANTE Study Leiden: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2015;175(10):1622-30.
- [41] Swiger KJ, Manalac RJ, Blumenthal RS, Blaha MJ, Martin SS. Statins and cognition: a systematic review and meta-analysis of short- and long-term cognitive effects. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(11):1213-21.
- [42] Masse I, Bordet R, Deplanque D, Al Khedr A, Richard F, Libersa C, et al. Lipid lowering agents are associated with a slower cognitive decline in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76(12):1624-9.
- [43] Weih M, Wiltfang J, Kornhuber J. Non-pharmacologic prevention of Alzheimer's disease: nutritional and life-style risk factors. *J Neural Transm.* 2007;114(9):1187-97.
- [44] de Bruijn RFAG, Bos MJ, Portegies MLP, Hofman A, Franco OH, Koudstaal PJ, et al. The potential for prevention of dementia across two decades: the prospective, population-based Rotterdam Study. *BMC Med.* 2015;13(1):132.
- [45] Deschaintre Y, Richard F, Leys D, Pasquier F. Treatment of vascular risk factors is associated with slower decline in Alzheimer disease. *Neurology.* 2009;73(9):674-80.
- [46] Moll van Charante EP, Richard E, Eurelings LS, van Dalen J-W, Ligthart SA, van Bussel EF, et al. Effectiveness of a 6-year multidomain vascular care intervention to prevent dementia (preDIVA): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;388(10046):797-805.
- [47] Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol.* 2005;4(8):487-99.
- [48] Viswanathan A, Godin O, Jouvent E, O'Sullivan M, Gschwendtner A, Peters N, et al. Impact of MRI markers in subcortical vascular dementia: a multi-modal analysis in CADASIL. *Neurobiol Aging.* 2010 Sep;31(9):1629-36.
- [49] Swynghedauw B. [Evolutionary medicine: an introduction. Evolutionary biology, a missing element in medical teaching]. *Bull Acad Natl Med.* 2009;193(5):1147-64.
- [50] Matthews FE, Arthur A, Barnes LE, Bond J, Jagger C, Robinson L, et al. A two-decade comparison of prevalence of dementia in individuals aged 65 years and older from three geographical areas of England: results of the Cognitive Function and Ageing Study I and II. *Lancet.* 2013;382(9902):1405-12.

## DISCUSSION

### M. Jean-Luc de GENNES

*Dans votre tableau sur les facteurs de risque vasculaires vous avez pris le CT Cholestérol total. Ceci n'est plus possible. Vous devez montrer les taux de LDL cholestérol et de HDL cholestérol. Ainsi le taux de CT peut être dépassé : uniquement pour le taux augmenté de HDL-C qui est, au contraire, protecteur des artères. En effet les taux élevés de HDL-C à des chiffres supérieurs à 0,75 g/L s'accompagnent d'absence totale d'athérosclérose : sur toutes les artères de l'organisme. On peut même être plus précis en dosant l'Apolipoprotéine B au lieu du LDL-C et l'Apolipoprotéine A1 au lieu du HDL-C et utiliser les rapports soit CT/HDL-C soit Apo B/Apo A1. Il faudrait en plus doser actuellement le Lp(a).*

Je suis entièrement d'accord avec votre remarque. Les études les plus anciennes avaient pris en compte le cholestérol total et c'est sans doute l'une des raisons pour lesquelles l'influence du cholestérol a été longtemps sous-estimée (plus dans les accidents vasculaires cérébraux que dans les troubles cognitifs, où l'intérêt est plus récent). J'ai utilisé dans l'exposé, dans une volonté de simplification, le terme « cholestérol » mais je sous-entendais, bien entendu, « cholestérol LDL ».

### M. Bernard LECHEVALIER

*Deux précisions historiques : Dans leur ouvrage de 1962 consacré aux démences tardives, J. Delay et S. Brion insistent sur les formes mixtes de démences au vu d'examen neuropathologiques de leur série. En 2012 dans un séance consacrée aux démences non- Alzheimer de notre compagnie, M. G. Bousser (Bulletin 2012, T196, n<sup>o</sup> 2) a consacré une importante communication aux démences vasculaires et a montré qu'il s'agissait d'un groupe très hétérogène mais que leur opposition avec les démences dégénératives « n'avait plus lieu d'être, les démences étant le plus souvent mixtes ». La question est de connaître les liens biologiques qui pourraient favoriser ou accélérer l'apparition de la protéine Tau. M. G. Bousser cite la difficulté diagnostique (histologique) avec la très fréquente angiopathie amyloïde des sujets âgés, différente par la nature de l'amylose et par la différence avec les formes hémorragique des adultes plus jeunes.*

Il est effectivement quasi constant de trouver soit des lésions des artères cérébrales (lipohyalinose des perforantes, angiopathie amyloïde), soit des lésions cérébrales d'origine vasculaire (infarctus silencieux ou non, microhémorragies, anomalies de la substance blanche) à l'autopsie de patients Alzheimer, amenant à penser que la plupart des patients avaient des troubles cognitifs mixtes. L'exception est la maladie d'Alzheimer du sujet jeune, en particulier dans certaines formes génétiques, où la participation vasculaire est plus marginale voire absente. Il convient sans doute de considérer que le syndrome (trouble cognitif majeur) est en rapport avec la présence de lésions cérébrales d'origines diverses, dominées par les lésions vasculaires et les lésions de type Alzheimer (mais aussi dans certains cas, des lésions d'autre origine, traumatiques par exemple).

**M. Jean-Marc LÉGER**

*Quelle est la signification des hypersignaux de la substance blanche, qualifiés sur les premières imageries de leucoaraiose par notre collègue Vladimir Hachinski ? Sont-ils corrélés à l'HTA ou encore au déclin cognitif observé dans les démences vasculaires ?*

Le terme leuco-araiose signifie « raréfaction de la substance blanche ». Les travaux récents menés à Lariboisière (De Guio et al, *Stroke* 2015) suggèrent qu'il ne s'agirait pas de raréfaction de la substance blanche, mais de lésions d'autre nature comportant une part d'œdème, si toutefois le mécanisme est le même chez tous les patients et dans toutes les pathologies. Il est donc préférable de nos jours de ne plus parler de leucoaraiose mais d'hypersignaux (ou d'anomalies) de la substance blanche, ce qui ne préjuge en rien du mécanisme. Ces hypersignaux peuvent se rencontrer chez des sujets normaux (généralement plus âgés), en présence de facteurs de risque vasculaires (en particulier HTA) et dans certaines affections génétiques (CADASIL, CARASIL etc). Ils sont plus fréquents chez les patients ayant une pathologie vasculaire cérébrale ou un trouble cognitif. Une revue systématique a montré que les sujets dits sains qui ont de telles hypersignaux ont un risque accru d'AVC, de démence et de décès (Debette S et Markus H, *Br Med J* 2010).