



Démence vasculaire : les grands effets des petites lésions

Rev Med Suisse 2011 ; 7 : 2190-3

G. Gold
E. Kövari

Pr Gabriel Gold
Service de médecine interne
et de réhabilitation
Département de médecine interne,
de réhabilitation et de gériatrie
Hôpital des Trois-Chêne, 1226 Thônex

Dr Enikő Kövari
Unité de psychopathologie
morphologique
Service de neuropsychiatrie
Département de psychiatrie
HUG, 1225 Chêne-Bourg

Vascular dementia : big effects of small lesions

Vascular dementia due to multiple large strokes (multi-infarct dementia) is a well known entity. However, new clinicopathologic and neuroimaging data have highlighted the common occurrence of small vessel and microscopic vascular pathology in aging brains and recognized that vascular dementia due to small lesions is probably the most common form. In such cases, cortical microinfarcts are the strongest correlate of global cognitive function followed by basal ganglia and thalamic lacunes. Demyelination is only weakly associated with cognition and this relation is no longer significant after adjustment for the presence of lacunes.

Awareness of the importance of small vascular lesions in brain aging, can improve diagnostic accuracy and help identify new targets, that could lead to novel therapeutic approaches in old age dementia.

La démence vasculaire par infarctus multiples est une entité bien connue. Par contre, des données clinicopathologiques et de neuro-imagerie récentes ont souligné la fréquence élevée de lésions microscopiques et des petits vaisseaux dans le cerveau des personnes âgées. Dans de tels cas, les micro-infarctus corticaux sont le corrélat le plus puissant de la fonction cognitive globale, suivis des lacunes thalamiques et des noyaux gris centraux. La démyélinisation n'est que faiblement associée à la cognition et cette relation devient non significative après ajustement pour la présence de lacunes.

Une meilleure compréhension du rôle des petites lésions vasculaires dans le vieillissement cérébral devrait permettre un meilleur diagnostic et aboutir à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques et de nouveaux traitements pour la démence chez la personne âgée.

DÉMENCE VASCULAIRE, UN CONCEPT EN ÉVOLUTION CONSTANTE

Le concept d'une démence associée de façon précise à un ramollissement cérébral date du XIX^e siècle. Pendant longtemps, le mécanisme retenu a été celui d'une ischémie chronique due à une artériosclérose des vaisseaux cérébraux. A la fin des années 1960, les travaux de Tomlinson donnent une importance

plus grande aux infarctus entraînant une perte de tissu cérébral.¹ Selon lui, la démence apparaîtrait à partir d'un certain seuil de volume cérébral lésé. Pour Hachinski, c'est surtout le nombre de lésions qui est important. En 1974, il propose le terme de démence par infarctus multiples pour décrire une démence résultant de multiples accidents vasculaires cérébraux d'origine thromboembolique.² Devant les progrès de la neuro-imagerie et sur la base de nouvelles études clinicopathologiques, le concept a été élargi dans les années 1990 pour inclure les déficits cognitifs liés à une hémorragie, une pathologie des petits vaisseaux, ou une ischémie cérébrale. Le terme plus général de démence vasculaire est actuellement celui qui est le plus utilisé, permettant d'inclure de multiples mécanismes physiopathologiques tels que la démence par infarctus multiples, la démence par infarctus unique, l'hémorragie cérébrale et les troubles cognitifs dus à des pathologies microvasculaires ou une ischémie microscopique.

Des études clinicopathologiques du début du XXI^e siècle ont démontré la grande fréquence des lésions vasculaires dans le cerveau des personnes âgées. Elles ont été rapportées dans trois quarts des cas autopsiés d'une étude longitudinale au Royaume-Uni, portant sur les populations vieillissantes et dont l'âge moyen au décès était de 85 ans pour les hommes et 86 ans pour les femmes.³ Des lésions de la substance blanche ont été retrouvées à l'IRM post-mortem dans 95% des cas.⁴ Ces lésions ont été décrites chez les déments et les non-déments, les lésions multiples étant toutefois moins fréquentes dans ce dernier groupe. Une étude américaine plus récente, portant sur 336 autopsies obtenues dans quatre études populationnelles, a confirmé la présence de lésions vasculaires en faible nombre dans le cerveau de personnes âgées cognitivement intactes.⁵ Si l'évolu-

tion du concept au cours du XX^e siècle a pu montrer que la survenue d'une démence en présence d'une pathologie vasculaire cérébrale était complexe et d'origine multifactorielle, les progrès en neuro-imagerie et les études neuropathologiques ont abouti à des nouveaux défis conceptuels. Toutes les lésions ischémiques cérébrales décrites chez le sujet âgé (micro-infarctus, lacunes, démyélinisation, glioses focale et diffuse) ont-elles un impact cognitif? Si oui, quelles sont les caractéristiques les plus importantes: le type de lésions, leur taille, leur nombre ou leur localisation?

MICRO-INFARCTUS

Les micro-infarctus corticaux sont fréquemment retrouvés dans le cerveau de personnes âgées qui ont présenté des troubles cognitifs (figure 1). Malheureusement, ces lésions ne sont pas visibles en neuro-imagerie, leur présence n'est pas toujours détectée par l'examen neuropathologique standard du cerveau et elles sont souvent associées à d'autres lésions vasculaires ou dégénératives. Leur impact cognitif a donc été difficile à mettre en évidence.

Une étude clinicopathologique, portant sur 45 cas relativement purs (sans lésion neurodégénérative majeure, sans lésion vasculaire autre que des micro-infarctus ou une gliose), a été la première à clairement démontrer l'importance des conséquences cognitives des micro-infarctus, qui expliquaient 36% de la variabilité clinique dans cette série.⁶ Une large étude américaine plus récente a rapporté un risque de démence quatre fois plus élevé en présence de micro-infarctus multiples dans 425 autopsies de sujets âgés.⁷ Enfin, dans les populations très âgées (nonagénaires et centenaires), les micro-infarctus corticaux sont la seule lésion vasculaire microscopique associée au fonctionnement cognitif.⁸

LACUNES

L'expression clinique des lacunes a fait l'objet de nombreuses publications aux résultats parfois contradictoires.^{9,10} Des études IRM transversales et longitudinales ont montré que les lacunes ont des effets non significatifs ou tout au

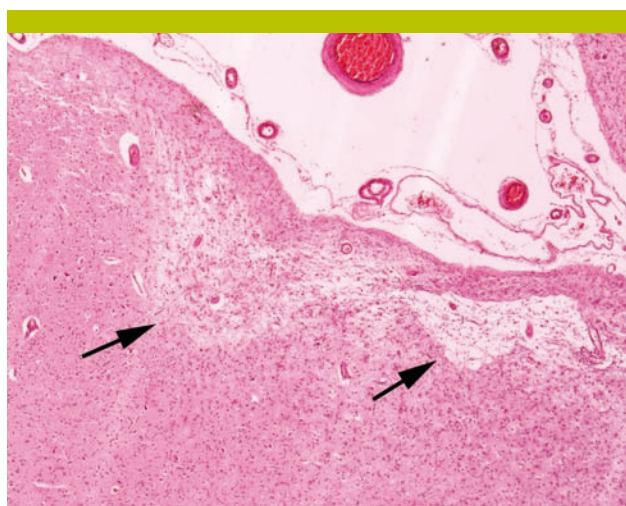


Figure 1. Micro-infarctus corticaux (flèches)

plus modestes sur le fonctionnement cognitif, à l'exception d'une forme rare héréditaire de démence vasculaire, le CADASIL (Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy), dans laquelle les lacunes sont le principal corrélat cognitif.¹¹ Par ailleurs, des séries neuropathologiques ont retrouvé des lacunes chez près d'un quart des personnes âgées intellectuellement intactes, suggérant l'absence d'effet cognitif.¹² En fait, l'effet des lacunes semble lié d'une part à leur localisation et, de l'autre, aux lésions associées éventuelles (cf. démences mixtes). Les lacunes dans le thalamus et les noyaux gris centraux sont corrélées au fonctionnement cognitif, mais ce n'est pas le cas des lacunes dans la substance blanche des régions frontale, temporale et pariétale. Ceci a tout d'abord été décrit dans une série clinicopathologique,¹³ avant d'être confirmé par une étude plus récente en neuro-imagerie portant sur plus de 600 cas.¹⁴

DÉMYÉLINISATION

Des anomalies de la substance blanche périventriculaire ou plus diffuses sont souvent décrites à l'IRM chez les personnes âgées avec ou sans démence.

Leur interprétation reste difficile étant donné l'absence de corrélat spécifique neuropathologique. Ces lésions peuvent correspondre à une perte axonale, une diminution de la myéline, une dilatation des espaces périvasculaires une astroglie ou des micro-infarctus par exemple.¹⁵ Des études plus précises utilisant des corrélations clinicopathologiques ont montré une relation faible entre démyélinisation et état cognitif, l'association étant néanmoins légèrement plus forte en cas de localisation périventriculaire. Toutefois, l'effet de la démyélinisation s'estompe, pour devenir non significatif dans des analyses multivariées après ajustement pour la présence de lacunes.^{6,13}

QU'EN EST-IL DES DÉMENCES MIXTES?

Dans une étude chez des religieuses américaines présentant des lésions cérébrales dégénératives compatibles avec une maladie d'Alzheimer, la présence de lacunes a été fortement corrélée aux déficits cognitifs constatés prémortem.¹⁶ Depuis, des corrélations plus précises ont confirmé l'importance de la localisation des lacunes, celles influant sur le fonctionnement intellectuel étant situées dans le thalamus ou les noyaux gris centraux. Dans une série suisse de 156 autopsies de personnes âgées avec ou sans maladie d'Alzheimer, les micro-infarctus ont été la lésion vasculaire la plus fortement corrélée au fonctionnement cognitif, suivis par les lacunes thalamiques et des noyaux gris centraux. Ces lésions vasculaires et les lésions neurofibrillaires expliquaient près de la moitié de la variabilité clinique par rapport à la présence d'une démence.¹⁷ Une analyse multivariée effectuée dans une série américaine de 221 autopsies, chez des personnes évaluées tous les deux ans dans le cadre d'une étude longitudinale du vieillissement, a rapporté que trois types de lésions seulement étaient liés à la présence d'une démence: les lésions neurofibrillaires (rencontrées dans la maladie d'Alzheimer), les micro-infarctus et les corps de Lewy.¹⁸ Dans les cas très



âgés, nonagénaires et centenaires, les lacunes sont plus rares et les micro-infarctus restent les seuls corrélats vasculaires de la cognition.⁸

CONCLUSION

La démence par infarctus multiples n'est pas la forme de démence vasculaire la plus fréquente. Les progrès de la neuro-imagerie et les résultats de plusieurs études clinico-pathologiques menées ces dernières années soulignent l'importance des petites lésions vasculaires très fréquemment rencontrées dans le cerveau des personnes âgées. Les micro-infarctus semblent être des déterminants majeurs de l'état cognitif au grand âge. Malheureusement, ceux-ci ne sont pas visualisés par les méthodes de neuro-imagerie actuelles et restent pour l'instant une découverte post-mortem. Les lacunes des noyaux gris centraux et du thalamus sont aussi clairement liées au fonctionnement cognitif.

Par contre, la présence de lacunes dans la substance blanche des régions frontale, pariétale et temporale ne semble pas avoir d'impact cognitif majeur. Ces progrès dans notre connaissance des corrélats vasculaires des déficits cognitifs cliniques permettent une classification plus précise des différents types de démence et surtout l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques. ■

Implications pratiques

- > Les micro-infarctus sont des déterminants majeurs de l'état cognitif au grand âge
- > L'effet cognitif global des lacunes dépend de leur localisation, il est significatif pour les lacunes de noyaux gris centraux et du thalamus contrairement aux lacunes de la substance blanche des régions frontale, pariétale et temporale

Bibliographie

- 1 Tomlinson BE, Blessed G, Roth M. Observations on the brains of demented old people. *J Neurol Sci* 1970; 11:205-42.
- 2 Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J. Multi-infarct dementia. A cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet* 1974;2:207-10.
- 3 Neuropathology group of the medical research council cognitive function and aging study (MRC CFAS). Pathological correlates of late-onset dementia in a multi-centre, community-based population in England and Wales. *Lancet* 2001;357:169-75.
- 4 Fernando MS, Ince PG, MRC Cognitive function and ageing neuropathology study group. Vascular pathologies and cognition in a population-based cohort of elderly people. *J Neurol Sci* 2004;226:13-7.
- 5 Sonnen JA, Santa Cruz K, Hemmy LS, et al. Ecology of the aging human brain. *Arch Neurol* 2011;68:1049-56.
- 6 ** Kövari E, Gold G, Herrmann FR, et al. Cortical microinfarcts and demyelination significantly affect cognition in brain aging. *Stroke* 2004;35:410-4.
- 7 * Arvanitakis Z, Leurgans S, Barnes L, et al. Microinfarct pathology, dementia, and cognitive systems. *Stroke* 2011;42:722-7.
- 8 Sinka L, Kövari E, Gold G, et al. Small vascular and Alzheimer disease-related pathologic determinants of dementia in the oldest-old. *J Neuropathol Exp Neurol* 2010;69:1247-55.
- 9 Mangus D, Jagust WJ, Reed BR, et al. MRI predictors of cognition in subcortical ischemic vascular disease and Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;57:2229-35.
- 10 Mungas D, Harvey D, Reed BR, et al. Longitudinal volumetric MRI change and rate of cognitive decline. *Neurology* 2005;65:565-71.
- 11 Liem MK, van der Grond J, Haan J, et al. Lacunar infarcts are the main correlate with cognitive dysfunction in CADASIL. *Stroke* 2007;38:923-8.
- 12 Jellinger KA, Attems J. Incidence of cerebrovascular lesions in Alzheimer's disease: A postmortem study. *Acta Neuropathol* 2003;105:14-7.
- 13 Gold G, Kövari E, Herrmann FR, et al. Cognitive consequences of thalamic, basal ganglia and deep white matter lacunes in brain aging and dementia. *Stroke* 2005;36:1184-8.
- 14 * Benisty S, Gouw AA, Porcher R, et al. Location of lacunar infarcts correlates with cognition in a sample of non-disabled subjects with age-related white matter changes: The LADIS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:478-83.
- 15 Jagust WJ, Zheng L, Harvey DJ, et al. Neuropathological basis of magnetic resonance images in aging and dementia. *Ann Neurol* 2008;63:72-80.
- 16 ** Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The nun study. *J Am Med Assoc* 1997; 277:813-7.
- 17 * Gold G, Giannakopoulos P, Herrmann F, et al. Identification of Alzheimer and vascular lesion thresholds for mixed dementia. *Brain* 2007;130:2830-6.
- 18 Sonnen JA, Larson EB, Crane PK, et al. Pathological correlates of dementia in a longitudinal, population-based sample of aging. *Ann Neurol* 2007;62:406-13.

* à lire

** à lire absolument