

Maladie athéroscléreuse

et

démences



Maladie athéroscléreuse et démences: plan

- Maladie d'Alzheimer(MA) et composante cérébro-vasculaire: 4
 - Seuil de démence et pathologie vasculaire: 5
 - Facteurs de risque vasculaire et démences vasculaires, MA: 6-7
 - Rotterdam study** (pourcentage de démences vasculaires et de MA): 7
 - Origines communes, génétiques et environnementales**: 8
 - Mécanismes physio-pathologiques entre HTA et démences**: 12-17
 - HTA et lésions cérébrales (de la substance blanche +++): 14-16
 - Leucoaraïose, tension artérielle (MAPA), AVC et démences: 17
 - Hypothèses récentes** (troubles de la microcirculation, dysfonction endothéliale, stress oxydatif, extravasation du peptide amyloïde): 18-21
 - Perturbations des débits sanguins cérébraux régionaux**: 22-26
-
-

Maladie d'Alzheimer (MA)

- **La prévalence va être x par 4 d'ici 2050**
- **La médiane de survie est de 8,3 années quand le diagnostic est réalisé à 65 ans** et 3,4 années à 90 ans (Baltimore Longitudinal Study of Aging)
Am. J Public Health 1998 Sep; 88(9): 1337-42

Est-il possible de prévenir ou retarder l'apparition de la démence en agissant sur les facteurs de risque vasculaire et les AVC ?

Maladie d'Alzheimer (MA) et lésions vasculaires

-En **histopathologie**, il existe une **prévalence élevée de lésions vasculaires cérébrales chez les porteurs d'une MA: 20 à 30%**

Am J Psychiatry 1995; 152:1476-84

-**30 à 50% des patients ayant un diagnostic de démence vasculaire** sont porteurs de **lésions histologiques de la MA**

J Neurol Sci 1990; 95: 239-58

-Ces chevauchements importants entre lésions vasculaires et dégénératives suggèrent l'**implication de facteurs vasculaires communs dans les démences vasculaires et la MA**

La MA avec composante cérébro-vasculaire pourrait représenter 10 à 40% des démences Br J Psych 1999; 174: 45-50

Em. Duron et Oliv. Hanon (Hôpital Broca) dans Actus gériatrie

Le seuil de démence est atteint plus précocement par la sommation de lésions vasculaires et dégénératives d'un Alzheimer infraclinique

- Les troubles cognitifs peuvent être secondaires à des **lésions ischémiques focales** (**infarctus** ou **lacunes**) et/ou **de la substance blanche** (**leucoaraïose**)
- En cas d'atteinte cérébrale focale, l'atteinte cognitive dépend du volume, du nombre et de la localisation des lésions
- Après un AVC le risque de démence est x9 la première année et x2 les années suivantes**
- L'ischémie de la substance blanche** est provoquée par une atteinte des petites artères cérébrales (**artériosclérose, lipohyalinose des artères perforantes**) et s'accompagne d'un **risque accru de déclin cognitif et de démence**

Neurology 1994; 44: 1246-52
Arch Neurol 2004; 61: 1531-4

Facteurs de risque vasculaire et maladie d'Alzheimer (MA) ?

-Les *facteurs de risque vasculaires interviennent* dans la MA (Rotterdam study)

Lancet 1997; 349 :151-54

-L'*hypoperfusion et la pathologie microvasculaire cérébrale* contribuent à l'apparition de la MA

Annals of the New York Academy of sciences 2002;977 :196- 215

-La *présence d'une atteinte vasculaire modifie la clinique de la MA*

The NUN study. JAMA 1997; 277: 813-7

Rotterdam study: génotype apo E4 et score d'athérosclérose

- 73% de MA ApoE 4: OR 1,7

Athéroscl: OR 1,3-1,9

- 17% de démence Vasculaire ApoE 4: OR 2,3

Athéroscl: OR 1,9-3,2

Genotype	Alzheimer's disease		Vascular dementia		All dementia	
	AS 0 or 1	AS 2 or 3	AS 0 or 1	AS 2 or 3	AS 0 or 1	AS 2 or 3
ε3/ε3	1.0	1.4 (0.7-3.1)	1.0	7.1 (1.5-34.3)	1.0	1.6 (0.8-3.2)
Any ε4	1.3 (0.6-2.7)	3.9 (1.6-9.6)	3.6 (0.8-16.2)	19.8 (4.1-95.0)	1.4 (0.7-2.7)	4.5 (2.0-10.1)

AS=atherosclerosis score.

Table 3: Age-adjusted odds ratios of Alzheimer's disease, vascular dementia, and all dementia by atherosclerosis score and apolipoprotein-genotype

Facteurs de risque vasculaire et maladie d'Alzheimer ?

-Casserly et Topol montrent que l'*Alzheimer et l'athérosclérose ont en commun des origines génétiques et environnementales*

(**Apo E 4, hyperhomocystéinémie, diabète, HTA, hypercholestérolémie, syndrome métabolique, tabagisme, inflammation, augmentation de la masse grasse et obésité**)

Lancet 2004; 363 : 1139- 1146.

Facteurs de risque vasculaire et maladie d'Alzheimer ?

Une étude longitudinale de 1138 patients âgés, non déments, suivis plus de 5 ans, montre un **risque accru de développer un Alzheimer en présence de diabète, HTA, tabagisme et pathologies cardiaques** :

- 1 F de risque: RR de 1,7
- 2 F de risque: RR de 2,6
- 3 F de risque ou plus : RR de 3,4

Neurology 2005; 65(4): 545-51

La Honolulu Asia Aging Study montre à partir de 3734 japonais, suivis depuis 1994, **en présence d'un Index de Pression Systolique bas** une **augmentation du risque de démence: démence vasculaire** (RR 1.66) et **d'Alzheimer** (RR 1.57)

Circulation. 2007 Nov 13;116(20):2269-74

Mécanismes physio-pathologiques pouvant expliquer la relation

HTA-démences

Dès 1971, les auteurs ont noté des rapports entre HTA et altération des fonctions cognitives

- Science 1971; 172: 959-962

- Arch Neurology 1977; 34:701-705

HTA et lésions de la substance blanche

Mécanismes communs entre lésions ischémiques lacunaires et atteinte de la substance blanche ?

Hypertension et déclin cognitif: mécanisme suggéré par les lésions de la substance blanche

- * ***L'élévation tensionnelle cause la hyalinisation*** des parois vasculaires
 - * La hyalinisation associée à des épisodes d'hypotension peut aboutir à une ***hypoperfusion et à une ischémie dans les zones cérébrales vulnérables***, telles que la substance blanche profonde
 - * En conséquence, ***la démyélinisation peut aboutir à une déconnection des voies de jonctions sous corticales-corticales***, provoquant déclin cognitif et démence
-
-

Lésions cérébrales et HTA

- Les vieux sujets hypertendus comparés aux normotendus présentent
 - * un **volume cérébral diminué**: 887/930 cm³
 - * un volume de l'hippocampe identique
 - * des **lésions peri-ventriculaires plus importantes**
p= 0.03, **des hypersignaux périventriculaires plus nombreux**
p=0.05, un **score élevé de zones de substance blanche profonde**
p=0.05
- Une **corrélation** existe **entre le volume cérébral et la TA systolique**

Une HTA modérée est associée chez le sujet âgé à une hypotrophie cérébrale et à des lésions sous-corticales et périventriculaires de la substance blanche

NEUROLOGY 2004; 63: 1892-1897

Association avec l'HTA de lésions sévères de la substance blanche

van Dijk et al

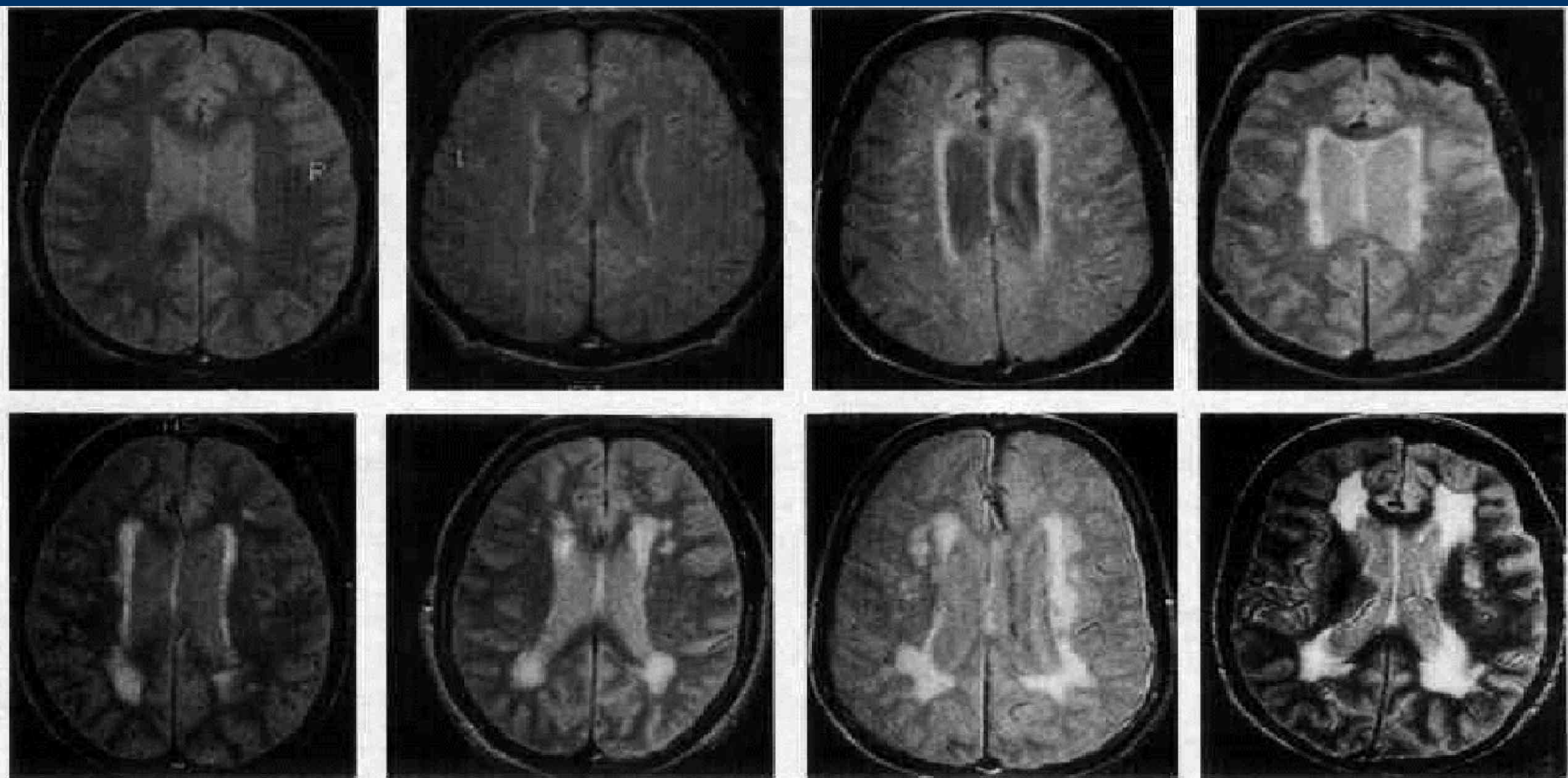
Blood Pressure and Cerebral White Matter Lesions

TABLE 4. Odds Ratios (95% CI) of Hypertension and Its Treatment Status for Severe White Matter Lesions Compared to Normotensives Who Did Not Use Blood Pressure-Lowering Medication

Severe White Matter Lesions	No Hypertension (n=814)	Hypertension [†] (n=811)	Hypertension Treatment Status		
		All	Untreated (n=267)	Treated Successfully (n=336)	Poorly Controlled (n=208)
Periventricular	1.0 (ref)	1.6 (1.3–2.2)	1.5 (1.0–2.2)	1.4 (1.0–2.0)	2.3 (1.6–3.4)
Subcortical	1.0 (ref)	1.4 (1.1–1.8)	1.1 (0.8–1.7)	1.3 (0.9–1.8)	2.0 (1.4–2.9)

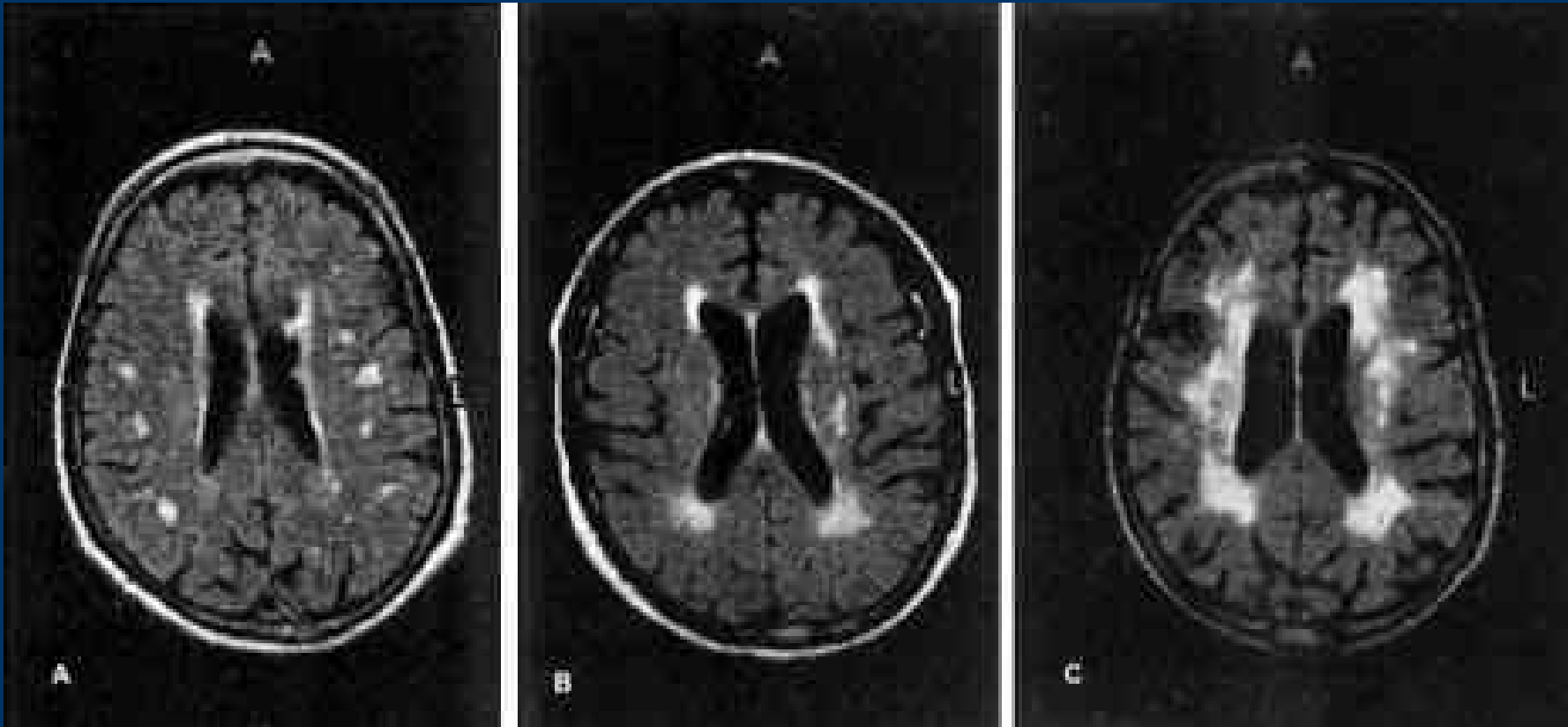
Adjusted for age, sex, diabetes, smoking, hypercholesterolemia, and study site.

L'importance des hypersignaux de la substance blanche est corrélée avec l'âge, le tabac, les maladies CV, l'HTA et surtout à l'hypertrophie ventriculaire gauche (pas avec le DB ou l'intolérance au sucre)



Stroke. 2004;35:1857-1861 – Framingham study

Leucoaraïose: augmentation du risque d'AVC (lacunes cérébrales)



Elles procèdent de la même physiopathologie: pathologie des petits vaisseaux avec lipohyalinose d'artères perforantes distales ou d'artéριοles, secondaires à l'HTA ou au diabète, causant aussi lacunes et hémorragies intracérébrales

Stroke 2003; 34: 2067-2071

Données de la mesure ambulatoire de la TA (MAPA) et atteintes ischémiques en IRM (leucoaraïose)

- En IRM **la leucoaraïose** se traduit par des zones d'hypodensité de la substance blanche périventriculaire le plus souvent
- Elle **est associée à un risque élevé d'AVC et de démence**
- **Le rôle de l'HTA est probable**
- Une étude transversale de 610 adultes d'une fratrie, avec 2 HTA essentielles: un lien est établi entre les lésions de leucoaraïose en IRM et
 - * L'âge $p < 0.002$
 - * Le taux d'homocystéine $p < 0.006$
 - * Le volume cérébral $p < 0.008$
- **La MAPA chez les noirs est associée à la leucoaraïose**, TA d'activité et de repos, comme TAS et TAD, également chez les non dippers (absence de chute de TA la nuit), **de façon indépendante de la TA de consultation**
- **Chez les blancs la TAD de repos est associée à la leucoaraïose, mais surtout le caractère non dipper** (absence de chute nocturne de la TA):
 $p < 0.009$

Hypothèses récentes: *« Absent hypothesis »*

(Amyloid Beta Synergistic Endothelial and Neuronal Toxicity)

- L'HTA contribue à la formation des lésions neuro-dégénératives et de troubles cognitifs par les *troubles de la microcirculation cérébrale* et des *anomalies de la fonction endothéliale*
 - Effet délétère synergique de la protéine bêta amyloïde* au niveau vasculaire et neuronal à l'origine d'une *production en excès de radicaux libres*
 - Le *stress oxydatif*, responsable d'apoptose (mort cellulaire) est *majoré par les lésions vasculaires préexistantes*
 - Les troubles de la microcirculation cérébrale entraînent une dysfonction de la barrière hémato-encéphalique, responsable d'une *augmentation de la perméabilité vasculaire* avec *extravasation du peptide amyloïde* (formation de plaques amyloïdes)
-
-

HTA: phénomènes mécaniques engendrant un stress oxydant

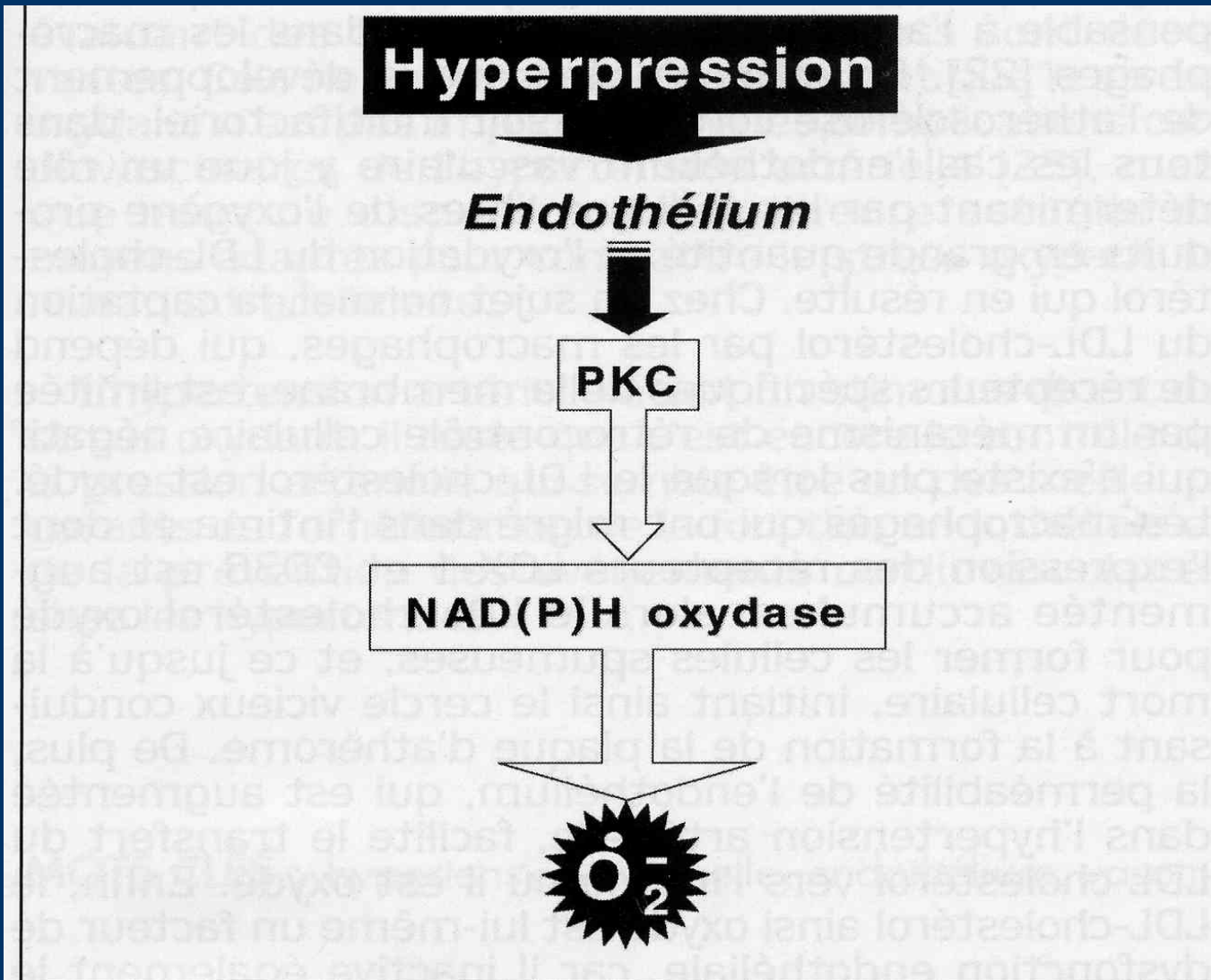


FIG. 5 – L'augmentation de la contrainte mécanique liée à l'hyperpression appliquée sur l'endothélium stimule la NAD(P)H oxydase et la production de radicaux superoxydes via l'activation de la protéine kinase C.

HTA et stress oxydant: dysfonctionnement endothélial et inflammation

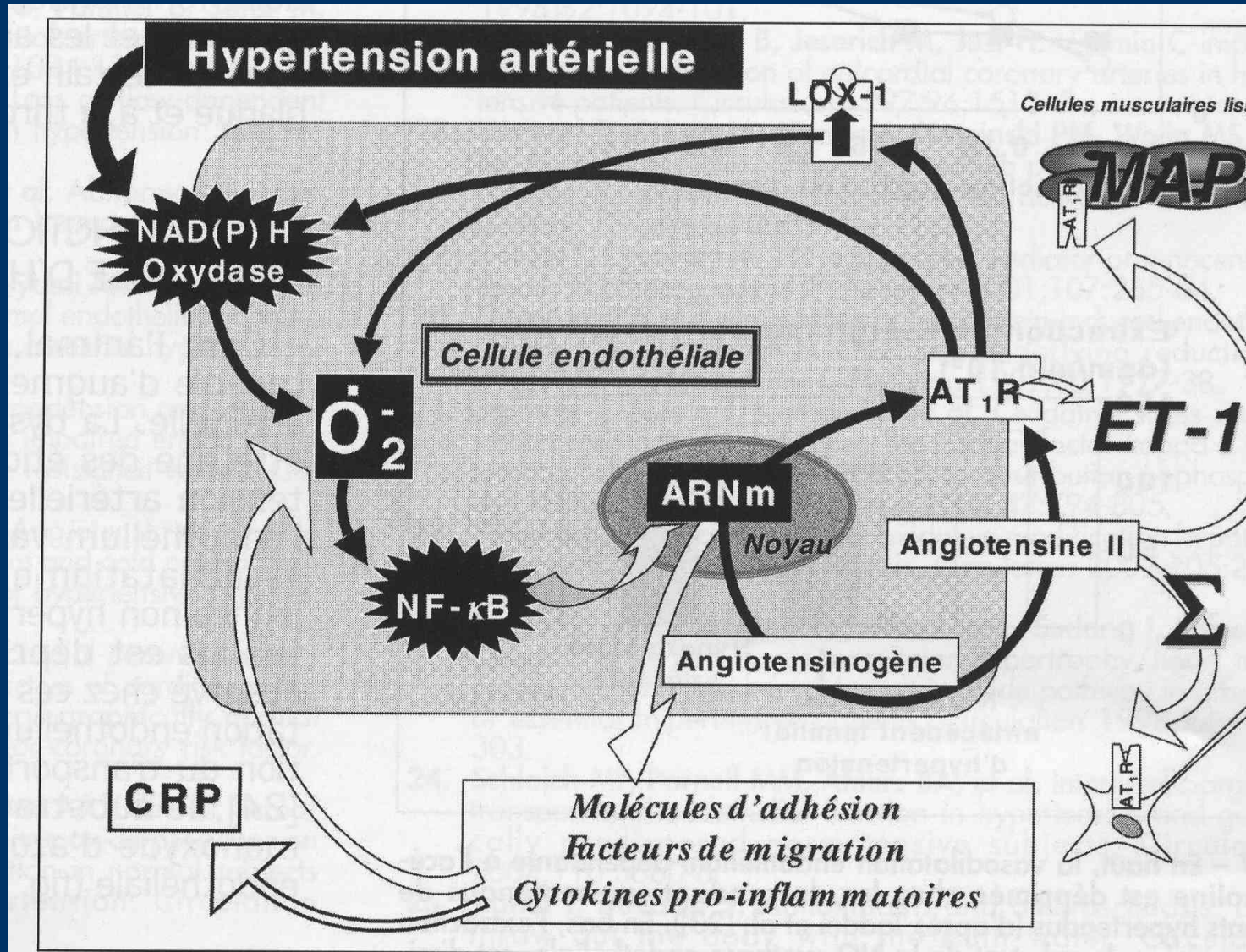


FIG. 6 – Le stress oxydant consécutif à l'activation de la NAD(P)H oxydase par l'hypertension artérielle est responsable d'une cascade d'événements au niveau de la cellule endothéliale. MAPK = mitogen activator protein kinase, NF- κ B = nuclear factor- κ B, ARNm = ARN messager, AT₁R = récepteur à l'angiotensine II, Σ = système orthosympathique, ET-1 = endothéline, LOX-1 = récepteur au LDL-oxydé, CRP = protéine C réactive.

HTA sans autre facteur de risque et avec coronaires normales: dysfonctionnement endothélial

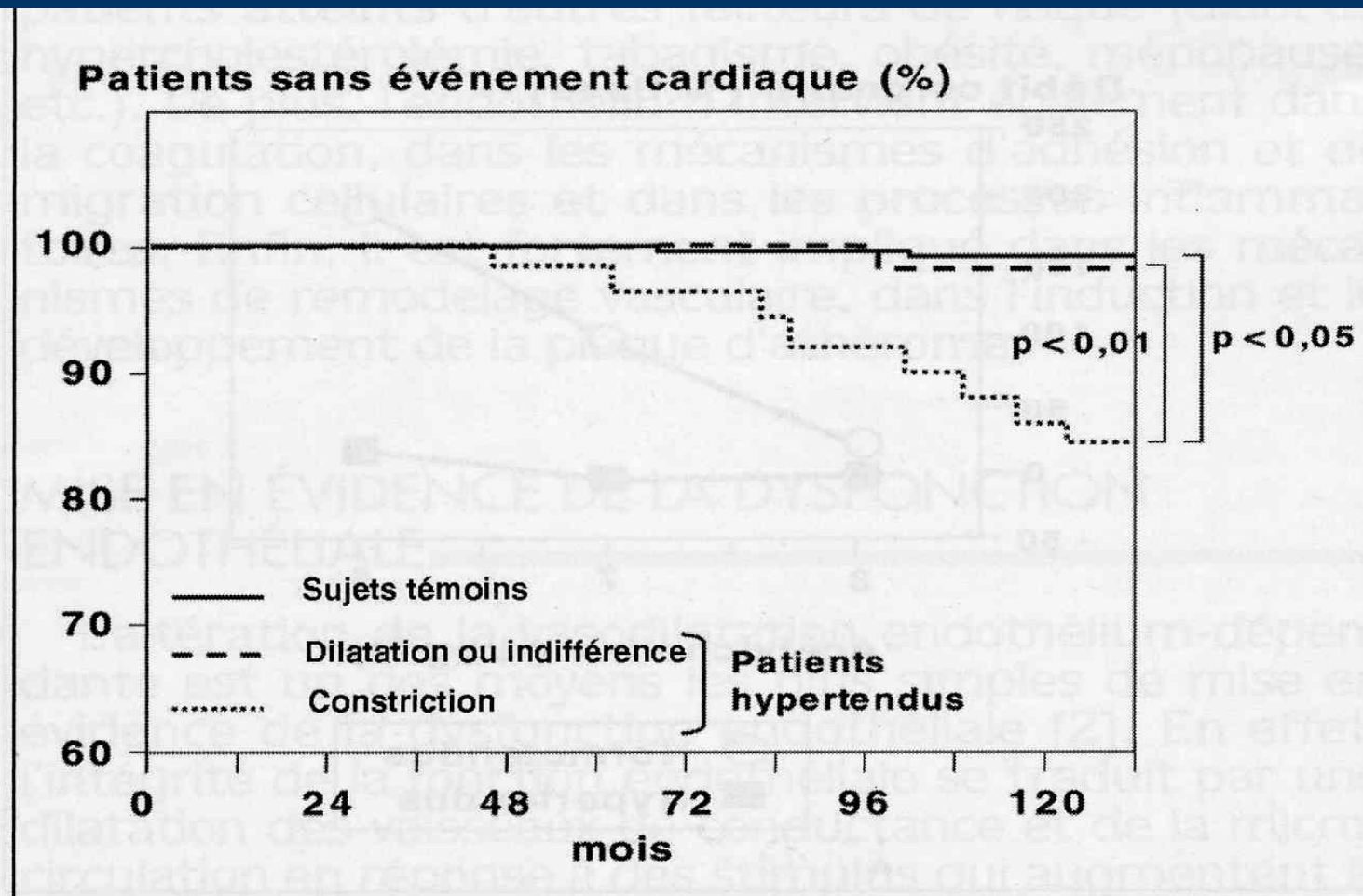


FIG. 4 – Chez des patients sans autre facteur de risque coronaire que l'hypertension artérielle avec des artères coronaires angiographiquement normales, l'existence d'une constriction coronaire lors du test au froid est prédictive de la survenue d'événements cardiaques (d'après Nitenberg et al. [10]).

Baltimore longitudinal study: HTA du sujet agé et débit cérébral régional (Pet Scan)

-Etude des modifications du débit de 1 à 7 années, en fonction de la TA, pression pulsée, tension systolique et diastolique, de la durée de l'HTA

Chez les hypertendus:

I/ chute du débit

- * **en préfrontal** (mémoire et fonction d'exécution),
- * **circonvolution du corps calleux**, partie antérieure (attention),
- * **en occipitotemporal** (perception visuelle et reconnaissance des objets)

II/ non préservation du débit dans les régions motrices, le cortex temporal et l'hippocampe (mémoire) à l'inverse des normotendus

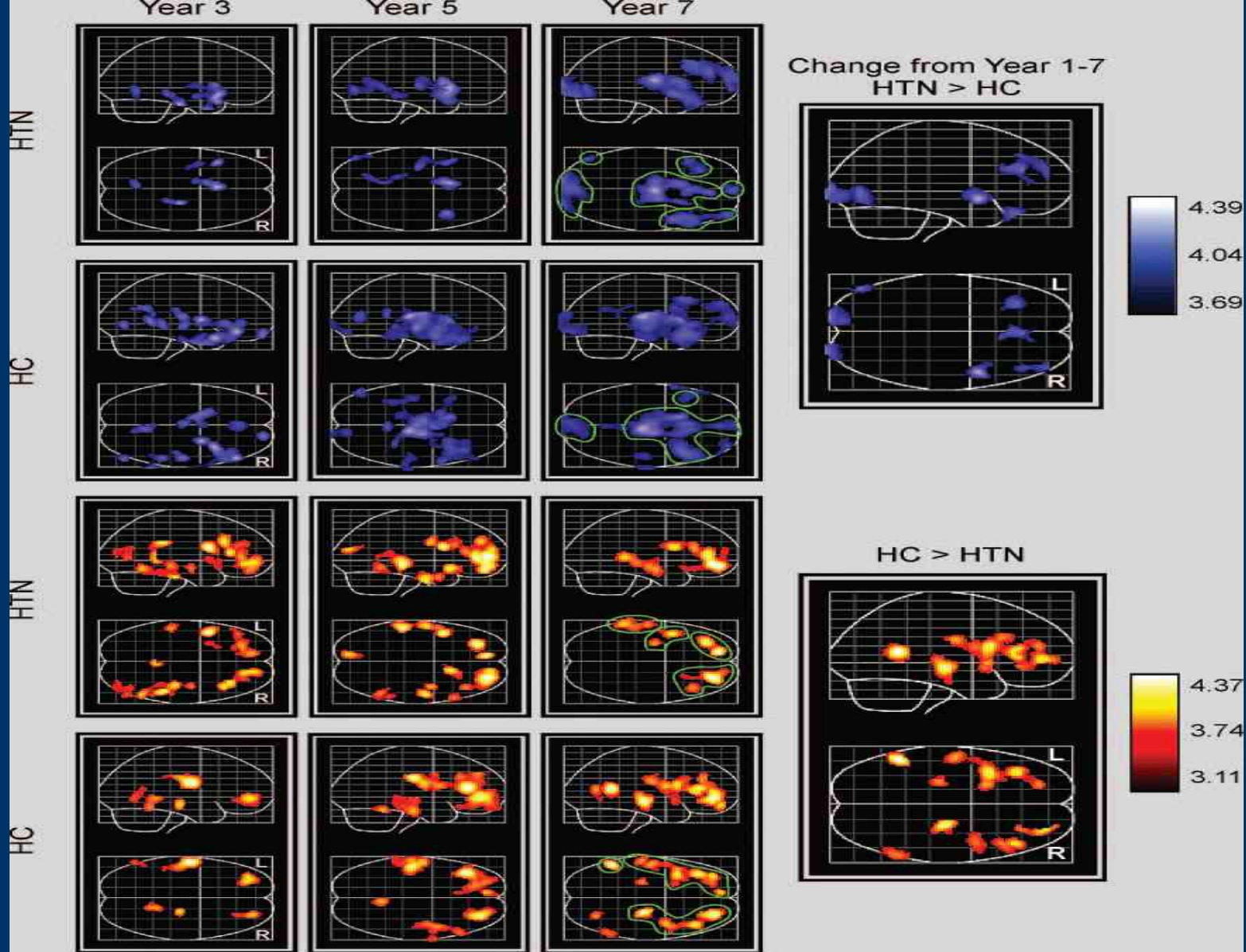


Figure 2. Longitudinal changes in cerebral blood flow. Changes in resting-state blood flow at Y3, Y5, and Y7 relative to Y1 baseline are. Regions demonstrating linear changes in blood flow from Y1 to Y7 within each group are outlined in green. The images on the right show differences in longitudinal rCBF change between groups.

Compromised rCBF
in Hypertension

Mean Arterial
Pressure

Uncontrolled
Blood Pressure

Duration of
Hypertension

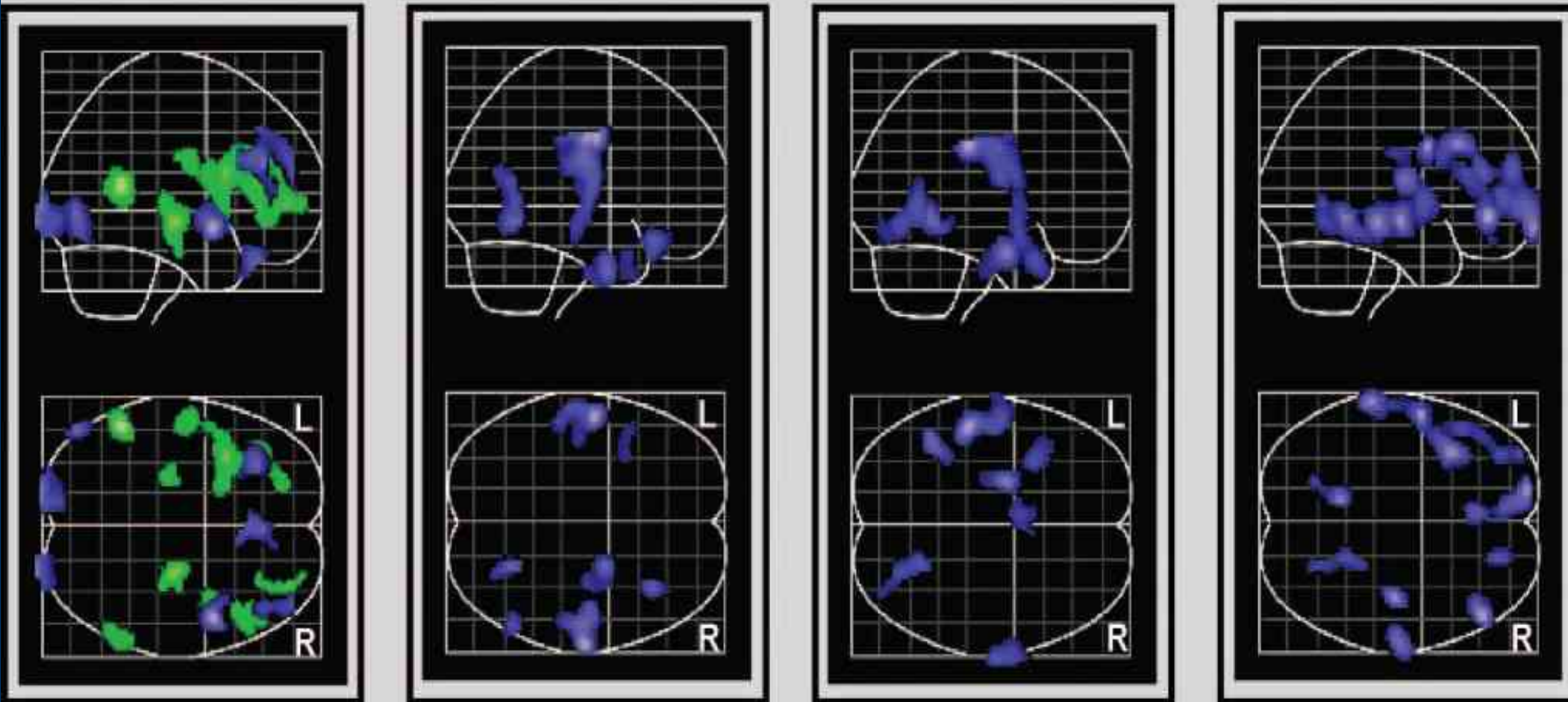


Figure 3. Hypertensive variables and rCBF. Maps of the effect of different variables on the patterns of rCBF change from Y1 to Y7. The first panel illustrates the regions of compromised rCBF in the HTN group relative to HCs over time (blue represents greater declines in HTNs, green represents regions that do not increase flow in HTN to the same extent as HCs). The second panel illustrates regions where decreased rCBF is associated with increased pressure levels. Similar patterns were observed for pulse pressure and systolic and diastolic pressure. The third panel shows regions where rCBF is decreased in association with the presence of uncontrolled blood pressure. The fourth map illustrates regions where increased duration of hypertension is associated with greater decreases in rCBF over time.

Débit sanguin cérébral régional anormal chez les sujets âgés hypertendus et sans déclin cognitif

- Mesure du débit cérébral en **IRM spin-arterial** (sans injection de gadolinium)
- Chez les hypertendus on note comparativement aux normotendus, des baisses de débit régionaux:** dans le putamen, le pallidum, et l'hippocampe gauche; au niveau antérieur de la circonvolution du corps calleux droit et gauche ; partie postérieure du lobule quadrilatère gauche et médiane precuneus; frontal gauche latéro-inférieur et supérieur, pariétal inférieur, orbito-frontal gauche, et supérieur temporal gauche.

Chez des hypertendus avec fonctions cognitives normales, l'HTA atteint les débits sanguins dans les régions sous corticales mais aussi dans le structures limbiques et paralimbiques; il pourrait se créer un état vulnérable favorable au développement de désordres neurodégénératifs (Alzheimer)

Weiyang Dai, PhD; Oscar L. Lopez, MD; Owen T. Carmichael, PhD; James T. Becker, PhD; Lewis H. Kuller, MD H. Michael Gach, PhD- Stroke. 2008;39:349

Congrès de radiologie d'Amérique du Nord (RSNA) **28 novembre 2007 Chicago:**

Diminution du flux sanguin dans le cerveau de patients atteints d'Alzheimer et hypertendus

- 68 sujets âgés (48 normaux, 38 hypertendus et 10 non hypertendus, 20 avec une MA dont 10 hypertendus) ; **IRM avec marquage du spin artériel**
- 20 sujets (dont 10 hypertendus) ayant un déclin cognitif moyen)
- Tous les hypertendus ont un débit sanguin cérébral diminué**
- Le débit est retrouvé plus bas chez tous les porteurs d'une MA hypertendus ou non** (significativement plus bas chez les hypertendus)
- Dans la MA, le débit diminue de 36% dans la circonvolution du corps calleux, de 30% en préfrontal et de 29% dans le thalamus

En modifiant le débit cérébral, l'HTA, traitée ou non peut contribuer à la maladie d'Alzheimer

Oscar Lopez , M D, Cyrus Raji, C. Lee, M.D., W. Dai, Ph.D., J.Becker, Ph.D., L. Kuller, M.D., H. Gach, Ph.D., et al.

Congrès de neuroradiologie de Chicago 27 Nov 2007
