

# Quand les maladies vasculaires mènent à la démence

Hypertension, diabète ou apnée du sommeil abîment silencieusement le cerveau, faisant le lit de difficultés cognitives précoces.

MARTINE LOCHOUARN

**CARDIOLOGIE** Avec l'espérance de vie accrue, le risque de déclin cognitif devient une préoccupation croissante. Lorsque sa gravité empêche les actes de la vie courante (on parle de trouble cognitif majeur, qu'on appelait autrefois la démence), c'est une cause importante de handicap et de dépendance. Selon l'OMS, 50 millions de personnes souffrent de démence dans le monde. Elles devraient être trois fois plus d'ici à 2050...

Or Alzheimer n'est pas seul en cause : les principaux facteurs de risque vasculaire (hypertension, diabète, surpoids et obésité, sédentarité, tabagisme...) retiennent sur l'ensemble de l'organisme, et en particulier sur le cerveau. Ainsi, 30% de ceux qui font un accident vasculaire cérébral auront ensuite un déficit cognitif, montre le registre des AVC créé voici trente-cinq ans par le CHU de Dijon. « Mais c'est aussi vrai chez les sujets qui font un accident cérébral mineur, qui passe inaperçu car sans aucun symptôme, et dont on découvrira la trace plus tard sur une IRM cérébrale », explique le Pr Didier Leys, neurologue au CHU Lille. Idem pour les patients victimes d'un infarctus du myocarde, ou atteints de fibrillation atriale, ou d'une artérite des jambes. « Même sans maladie avérée, ces facteurs de risque prédisposent au déclin cognitif. Les sujets de 65-70 ans avec juste une hy-

gène et pharmacologue au CHU de Lille, l'effet de l'hypertension sur les vaisseaux n'est probablement pas que mécanique. « Elle s'accompagne d'un état d'inflammation vasculaire, d'une dysfonction de l'endothélium tapissant les vaisseaux qui amoindrirait leur réactivité et influerait sur le débit vasculaire. »

Autre facteur de risque, le diabète. Un diabétique est plus à risque de déclin cognitif car l'effet délétère global de la maladie sur toute la microcirculation favorise aussi les micro-lésions vasculaires du cerveau. « Dans l'évaluation récente d'une cohorte de 200 diabétiques, nous avons trouvé chez un tiers d'entre eux des altérations plutôt dysexécutives ou dysattentionnelles évoquant des troubles cognitifs d'origine vasculaire », précise le Pr Bordet. Les difficultés à équilibrer le diabète pourraient être en partie due à ces problèmes cognitifs, dont le repérage permettrait de mieux suivre ces malades. Le diabète a aussi un autre effet : l'insuline module une réaction chimique liée à la protéine tau, composant majeur des plaques amyloïdes dans la maladie d'Alzheimer. L'insulino-résistance accroît donc aussi le risque de maladie d'Alzheimer.

Pour le Pr Maurice Giroud, neurologue au CHU de Dijon, « il faudrait aussi dépister et traiter précocement l'apnée du sommeil : les hypoxies nocturnes répétées, chroniques, sont à l'origine d'hypertensions sévères, de diabètes plus rebelles au traitement, d'obésité... »

Comme la majorité des déficits cognitifs après 60 ans combinent maladie d'Alzheimer et atteintes vasculaires, faute de traitement efficace contre la première, la prévention des secondes est le seul moyen de réduire le risque cognitif. « Mais il faut agir tôt : le suivi par IRM cérébrale de patients de plus de 65 ans montre que le nombre de ces lésions n'évolue presque plus, comme si la "charge lésionnelle" s'était constituée longtemps avant », explique le Pr Christophe Tzourio, neuro-épidémiologiste au CHU de Bordeaux. C'est donc dès l'apparition d'une hypertension, d'un diabète ou d'une obésité, qu'il faut les traiter pour protéger son capital cognitif. ■

Les déficits cognitifs d'origine vasculaire se traduisent plutôt par des troubles des fonctions exécutives : difficultés d'attention, de décision, d'enchaînement des tâches, de raisonnement complexe...

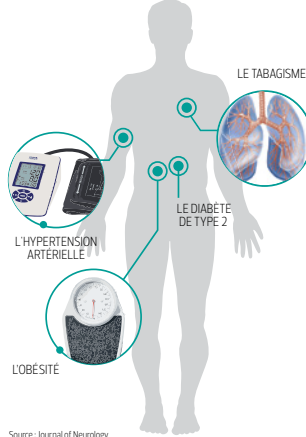
pertension sans aucune pathologie sont prédisposés à faire quinze ans plus tard un trouble cognitif majeur. »

Leur origine vasculaire peut être repérée par des tests neuropsychologiques qui identifient les fonctions cognitives touchées. Alors que c'est surtout la mémoire qui est affectée dans la maladie d'Alzheimer, les déficits cognitifs d'origine vasculaire se traduisent plutôt par des troubles des fonctions exécutives : difficultés d'attention, de décision, d'enchaînement des tâches, de raisonnement complexe...

L'hypertension artérielle joue un rôle majeur dans ces troubles cognitifs. Bien avant toute manifestation de l'hypertension, le cerveau peut être le siège de petites lésions vasculaires « silencieuses » et dont l'apparition semble progressive : d'abord micro-lésions de la substance blanche, petits infarctus cérébraux, micro-saignements à un stade plus avancé... Leur accumulation favorise le vieillissement accéléré du cerveau. Elles peuvent aussi provoquer des atrophies cérébrales du cortex fronto-temporal, siège des fonctions cognitives, qui ne fonctionnent bien que s'il est correctement stimulé par le « câblage » de la substance blanche. « Ce qui fait soupçonner un certain continuum : les lésions précoces de la substance blanche, en s'accumulant, conduisent peu à peu à une perte de connectivité avec le cortex, qui s'atrophie », explique le Pr Leys. Pour le Pr Régis Bordet, neuro-

## L'impact de la santé vasculaire sur le déclin cognitif

### Les principaux risques cardiovasculaires



Source : Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry. Infographie LE FIGARO

### Les différentes démences

MALADIES NEUROLOGIQUES SUFFISAMMENT SÉVÈRES POUR AFFECTER L'AUTONOMIE DU SUJET ET LE RENDRE DÉPENDANT DANS LA VIE QUOTIDIENNE

Symptômes initiaux Mécanisme\*

#### VASCULAIRES

Installation par palier des déficits neuro-cognitifs

Conséquences du cumul des lésions vasculaires dues à des maladies cardiovasculaires diverses

#### FRONTO-TEMPORALE

■ Trouble du comportement  
■ Perte des convenances sociales  
■ Apathie

■ Atrophie des lobes frontaux du cerveau  
■ Dépôts de protéines anormales



#### ALZHEIMER

Trouble des faits récents de la mémoire

■ Accumulation de protéine Tau dans les neurones et formation de plaques séniles, accumulation de peptide bêta-amyloïde

#### CORPS DE LEWY

■ Hallucinations visuelles  
■ Fluctuations cognitives

■ Présence d'inclusions de « corps de Lewy », des dépôts anormaux dans les cellules

Les atteintes vasculaires augmentent également le risque de maladie d'Alzheimer.

\*Il n'y a pas de mécanismes uniques, simples et la plupart sont mal connus

## Soigner ses artères pour protéger son cerveau

UNE ÉTUDE française publiée récemment dans le JAMA a montré l'impact de la réduction des facteurs de risque vasculaire sur le déclin cognitif et le risque de démence, même au grand âge. Cette étude épidémiologique rétrospective, dirigée par le Pr Cecilia Samieri (Inserm, Bordeaux), a inclus 6626 personnes de 65 ans ou plus, suivies et testées régulièrement entre 1999 et 2016 dans la cohorte de 3 cités (Bordeaux, Dijon, Montpellier). Elle a permis d'évaluer l'association entre une santé cardiovasculaire optimale appréciée sur 7 critères simples (non-fumeur, poids normal, activité physique régulière, alimentation saine, glycémie sanguine, tension artérielle et cholestérol optimaux) et le risque de démence ou de déclin cognitif.

Résultat : un nombre de cas de démence divisé par 2 entre les sujets présentant les 7 critères optimaux de santé cardiovasculaire et ceux qui n'en remplissaient que 2 ou moins. Quant au déclin cognitif, plus complexe à apprécier du fait de la grande variabilité interindividuelle et du vieillissement, l'étude

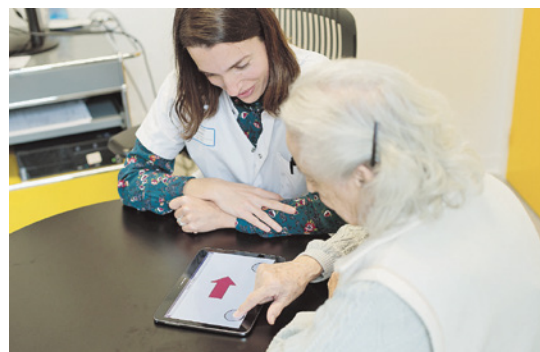
montre que là où un sujet avec 0, 1 ou 2 critères de santé cardiovasculaires optimaux met six ans pour atteindre un stade précis de déclin cognitif, un sujet en tous points comparable mais remplissant les 7 critères de santé cardiovasculaire optimale mettra douze ans. Autrement dit, sa vitesse de déclin cognitif est divisée par deux !

« Nous avons désormais tout un faisceau d'arguments pour penser que traiter les facteurs de risque vasculaire de manière optimale, faire baisser la tension, contrôler la glycémie, réduire le sel, avoir une activité physique et une alimentation saine... a un impact positif sur le déclin cognitif, probablement plutôt par un effet retardant son apparition », conclut le Pr Bordet.

### Suivi rigoureux

Démontrer dans un essai prospectif l'effet protecteur de la correction de ces facteurs de risque sur le déclin cognitif est autrement difficile, compte tenu de l'extrême diversité des profils et de la durée d'observation qui serait nécessaire pour observer un résultat. Mais « l'étude européenne Syst-Eur avait démontré qu'en faisant baisser par un médicament la pression artérielle de sujets de plus de 60 ans hypertendus, on réduisait de moitié le risque de démence », rappelle le Pr Leys. Et le bénéfice semble valoir même à un âge avancé.

Encore faut-il que la correction de ces facteurs de risque soit rigoureuse. Ce qui implique une bonne observance des traitements. En effet, si la mortalité aiguë après un infarctus ou un AVC a bien baissé, nombre de ces malades, réhospitalisés pour complications, ressortent souvent avec des séquelles plus graves. « D'où l'intérêt de notre projet DiVa pour voir si on peut repérer dès la phase aiguë de l'AVC ou de l'infarctus le profil des malades les plus à risque de déclin cognitif et de réduire ce risque par un suivi renforcé trimestriel la première année, semestriel ensuite », indique le Pr Giroud. ■ M.L.



Séance de stimulation des capacités cérébrales chez une patiente atteinte d'Alzheimer.

## Des profils à risque qu'il faut apprendre à mieux cerner

SI LE DÉCLIN cognitif commence surtout à s'exprimer après 70-80 ans, la charge de lésions vasculaires cérébrales qui en font le lit est déjà fixée à 60-65 ans et n'évolue plus beaucoup ensuite. Ces lésions commencent donc à se constituer beaucoup plus tôt, et les principaux facteurs de risque s'expriment vraiment à partir de 40-50 ans. Par ailleurs, la susceptibilité des individus à ces divers facteurs de risque, et le retentissement qu'ils auront sur le cerveau, est extrêmement variable d'un sujet à l'autre en raison du patrimoine génétique, de l'environnement de vie, des paramètres socioculturels... de chacun.

L'idéal serait de pouvoir au moins repérer quels profils sont les plus à risque pour pouvoir renforcer la prévention. « L'une des difficultés, c'est que nous ne savons pas précisément comment apparaissent au fil du temps ces lésions cérébrales vasculaires ni chez qui elles vont s'exprimer le plus sous forme de déficits cognitifs », indique le Pr Christophe Tzourio. D'où l'intérêt de suivre chez des sujets jeunes leur apparition et leurs conséquences cliniques. C'est l'un des objectifs de la cohorte des étudiants que nous avons constituée à Bordeaux. Et ce qu'on a constaté, c'est qu'à 21 ans, déjà 20 à 30% d'entre eux montrent de petites traces, de petits si-

gnaux sur les IRM cérébrales, dont nous ne savons pas encore s'ils signifient quelque chose. Cela va être passionnant de les suivre sur une très longue durée. »

### Variabilité de la tension

Parmi ces sujets à risque, les diabétiques constituent un groupe particulier. « Nous sommes vraiment persuadés que le diabète a un effet direct sur la cognition, insiste le Pr Bordet. On voit très bien, chez l'animal, le lien entre intolérance au glucose et déclin cognitif. Nous avons montré que, chez des souris rendues diabétiques, les mécanismes neurobiologiques qui sous-tendent la mémorisation sont directement altérés par la

maladie et que cet effet direct se double d'un effet indirect du diabète qui favorise l'inflammation endothéliale et les lésions vasculaires cérébrales. »

Quant à l'hypertension artérielle, ses conséquences sur le cerveau sont extrêmement diverses. Comme le souligne le Pr Tzourio, « elle devient très fréquente à partir d'un certain âge, mais tout le monde n'est pas hypertendu de la même façon. Ce que montrent de plus en plus les études, c'est que ce n'est pas seulement le niveau de pression artérielle qui compte comme facteur de risque dans le déclin cognitif, mais sa variabilité. » Un paramètre qu'il va donc aussi falloir surveiller. ■ M.L.

## 7 paramètres

permettent une santé cardiovasculaire optimale : ne pas fumer, avoir un poids normal, pratiquer une activité physique, manger sainement, avoir un taux de cholestérol, de glucose et une tension artérielle à un niveau idéal, sans traitement

## SE MÉFIER DE CERTAINS MÉDICAMENTS

Certaines classes de médicaments semblent augmenter le risque de déclin cognitif. « C'est en particulier le cas pour les benzodiazépines, qu'on soupçonne de plus en plus même si le mécanisme d'action en jeu est encore mal compris », indique le Pr Régis Bordet. Outre qu'elles semblent accroître les problèmes de mémoire et de confusion chez les plus âgés, il est aussi possible qu'elles réduisent la capacité de mettre en jeu les mécanismes de compensation et de réserve cognitive en réduisant le niveau d'activation du cerveau. Autre classe dont on soupçonne un possible effet négatif, celle des inhibiteurs de la pompe à proton, ou IPP, prescrits dans certains troubles gastro-oesophagiens. « Plusieurs signaux alertent depuis deux ou trois ans sur un possible effet réducteur des IPP sur les performances cognitives. Il faudrait trouver des déterminants permettant de dire si, pour tels patients, leur rapport bénéfice/risque est défavorable, et aller vers une déprescription, alors qu'actuellement ils sont un peu prescrits de façon systématique », regrette le neurologue. ■ M.L.