

---

# Théorie vasculaire : Facteurs de risque vasculaires et MA

On dispose désormais de preuves épidémiologiques abondantes pour étayer l'hypothèse selon laquelle la MA est une maladie multifactorielle dont la composante vasculaire est indéniable. Dans cet article, le Dr Dalziel passe en revue le rôle des facteurs de risque vasculaires dans l'apparition et la gravité de la MA.

par William B. Dalziel, M.D., FRCPC

## La MAV et la MA sont-elles des entités distinctes ou font-elles partie d'un même ensemble ?

En 1955, M. J. Roth<sup>1</sup> a émis l'hypothèse selon laquelle la maladie d'Alzheimer vasculaire (MAV) et la maladie d'Alzheimer (MA) étaient deux entités distinctes et indépendantes, reposant sur des étiologies différentes. Or, de plus en plus, la notion de démence tend à englober tout un éventail de facteurs de risque communs et de pathologies cérébrales vasculaires et neurodégénératives interreliées qui agissent probablement en synergie.

La pathologie vasculaire cérébrale et la MA peuvent donner lieu à la démence et la prévalence des deux maladies augmente significativement avec l'âge<sup>2,3</sup>. À l'autopsie et aux épreuves de neuro-imagerie, la pathologie vasculaire est fréquente en présence de MA et chez les personnes âgées dont la cognition est normale. Une importante maladie vasculaire cérébrale (MVC) a été observée à l'autopsie dans le cerveau de patients

atteints de MA (48 %) et chez des témoins assortis selon l'âge présentant une atteinte cognitive (33 %)<sup>4</sup>. Chez des patients ayant reçu un diagnostic de MAV, 77 % présentaient une pathologie de type MA<sup>5</sup>. La plupart des patients de l'étude MRC CFAS (pour *Cognitive Function on Aging Study*)<sup>6</sup> présentaient les deux types de pathologies, MA 70 % et vasculaire, 78 %.

Dans la célèbre *Nun Study*<sup>7</sup>, étude longitudinale sur le vieillissement et la MA, 47 % des patients atteints de démence souffraient de MA et avaient subi au moins un infarctus cérébral. Comparativement aux sujets indemnes d'infarctus cérébraux, chez les patients qui présentaient une pathologie liée à la MA et des infarctus lacunaires, le risque relatif était de 20,7 fois plus grand que ces infarctus soient des prédictors cliniques d'une éventuelle démence. Moins de lésions neuropathologiques liées à la MA ont donné lieu à des signes cliniques de démence chez les sujets ayant fait des infarctus que chez des sujets qui en étaient indemnes. Pour observer une expression clinique de la démence de l'ordre de 100 %, les sujets ayant fait des infarctus avaient besoin de présenter en moyenne 1,9 enchevêtrement

neurofibrillaire ou plus au niveau neurocortical, contre une moyenne de 15,7 chez les sujets indemnes d'infarctus. Ces observations donnent à penser que les maladies vasculaires cérébrales jouent un rôle important dans l'apparition et la gravité des symptômes cliniques de la MA.

## Que montrent les études épidémiologiques en ce qui a trait aux facteurs de risque « vasculaires » et à la MA ?

L'étude Rotterdam<sup>8</sup>, une étude longitudinale qui a regroupé plus de 7 000 sujets âgés, a confirmé que les éléments suivants sont des facteurs de risque de MA (tous de nature vasculaire ou jugés susceptibles de réduire la perfusion sanguine cérébrale) :

- Épisodes thrombotiques
- Athérosclérose
- Fibrillation auriculaire
- Hypertension
- Tabagisme
- Diabète
- Hyperhomocystéinémie

Les épreuves de neuro-imagerie montrent que les infarctus cérébraux silencieux ont multiplié par deux (risque relatif 2,26) le risque de MA<sup>9</sup>. Les infarctus cérébraux sont fréquents chez les gens âgés (31 %)

---

William B. Dalziel est professeur agrégé de gériatrie à l'Université d'Ottawa et gériatre attaché à l'Hôpital d'Ottawa - Campus Civic.

selon la *Cardiovascular Health Study* et souvent silencieux sur le plan clinique (89 % des infarctus)<sup>10</sup>.

D'autres études<sup>11,12</sup> ont mentionné l'AVC, la coronaropathie, la migraine, la maladie vasculaire périphérique, les AITC, l'hyperlipidémie, la consommation élevée de graisses saturées, la sténose carotidienne et les antécédents de pontage coronarien. On attribue une importance particulière au lien entre l'hypertension chez les adultes d'âge moyen et l'apparition de la MA plus tard au cours de la vie (FINMONICA<sup>13</sup> et *Honolulu-Asia Aging Study*<sup>14</sup>). La plupart de ces facteurs de risque de MA sont également sans contredit des facteurs de risque de MAV.

En résumé, les preuves épidémiologiques qui appuient la notion selon laquelle la MA est une maladie multifactorielle sont abondantes et attestent de la contribution réelle des facteurs vasculaires. Sur le plan diagnostique, par conséquent, la présence de facteurs de risque vasculaire (FRV) ne contribue pas à un diagnostic de MAV ou de MA avec MCV. Le diagnostic requiert des épreuves de neuro-imagerie qui confirmeront l'atteinte cérébrale vasculaire. Les FRV augmentent la probabilité d'une atteinte cognitive (AC).

### Où la MA vasculaire et la MA se situent-elles dans l'éventail diagnostique ?

Selon deux études canadiennes, environ de 75 à 80 % des cas de démence sont attribuables à la MA, à la MAV et à la MA avec MCV.

L'éventail regroupant MA, MAV et MA avec MCV représente environ 80 % de tous les cas de démence. Plusieurs experts estiment que la MA alliée à la MCV représente la démence la plus répandue chez les sujets de plus de 80 ans. Elles partagent certains facteurs de risque et

Figure 1

### Perceptions émergentes sur la MAV, la MA et la MA avec MCV

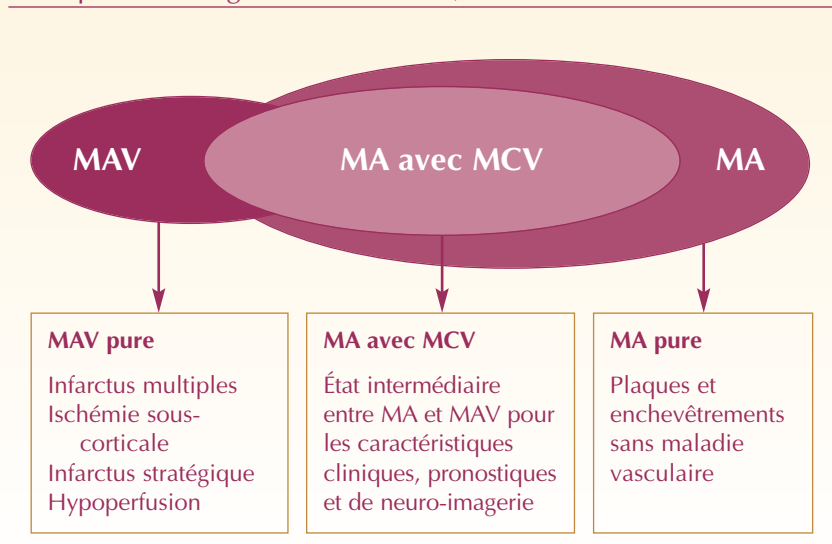


Tableau 1

### Prévalence des types de démence

	MA	MA avec MCV	MAV	Total
ACCORD <sup>15</sup>	48 %	20 %	14 %	82 %
Neurologists Practice Audit <sup>16</sup>	48 %	18 %	6 %	72 %

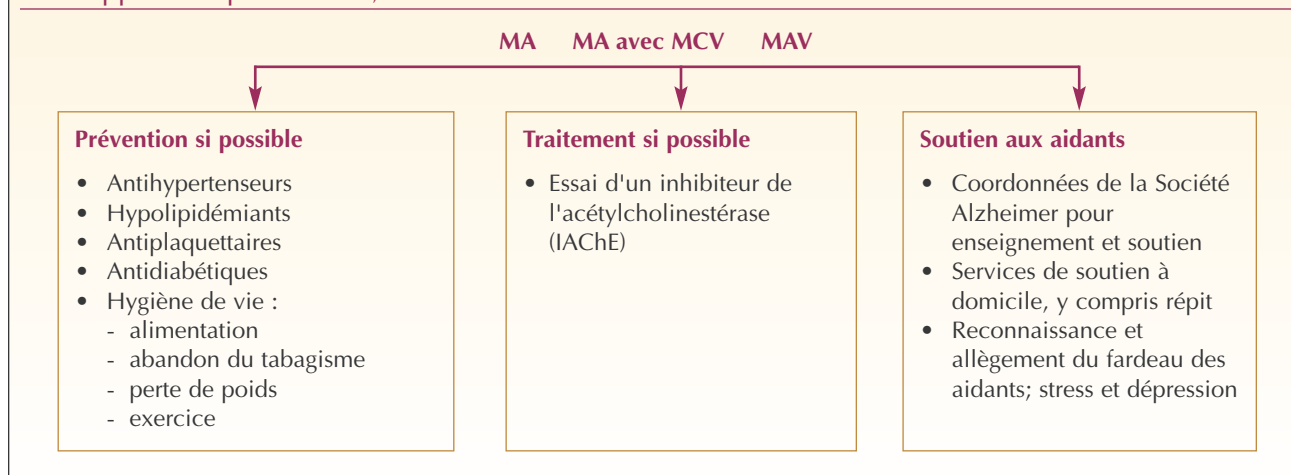
neuropathologies et il y a interaction synergique entre les mécanismes vasculaires cérébraux et neurodégénératifs. L'approche thérapeutique de l'omnipraticien est simplifiée en ce sens que les trois diagnostics ont un même objectif : la correction des FRV, la mise à l'essai d'inhibiteurs de la cholinestérase et la formation et le soutien des aidants. La progression des symptômes diffère, ceux de la MA étant les pires et les plus prévisibles, la MAV restant le plus souvent stationnaire au fil des ans et la MA avec MCV se situant entre les deux. Sur le plan clinique, il est important que l'omnipraticien reconnaisse les autres démences courantes, la démence à corps de Lewy et la démence fronto-temporale, puisqu'elles répondent à d'autres approches thérapeutiques.

### Donc, que doit faire l'omnipraticien ?

La plupart des omnipraticiens ne procéderaient pas à un dépistage chez un patient de 75 ans hypertendu et insuffisant cardiaque s'il présentait une atteinte cognitive, même si son risque d'atteinte cognitive dépasse les 30 % (voir Tableau 4). Le patient âgé qui présente deux FRV ou plus doit subir un dépistage de l'atteinte cognitive (soit atteinte cognitive légère [ACL] ou premier stade de la démence). L'avantage du diagnostic précoce de l'ACL est qu'un suivi étroit permet de déceler tôt la progression vers la démence et de corriger sans délai les FRV dans le but de ralentir la détérioration. Les avantages d'un dépistage hâtif des démences sont présentés au Tableau 3.

Tableau 2

## Trois approches pour la MA, la MAV et la MA avec MCV



L'étude DECIDE (pour *Detection and Cognitive Impairment and Dementia in Elderly with VRFs*)<sup>17</sup> a procédé à un dépistage chez 1 523 patients suivis par 122 omnipraticiens au Canada. Les critères d'admissibilité étaient l'âge de 65 ans et plus (l'âge moyen était de 80 ans), la présence de deux FRV ou plus et les omnipraticiens devaient estimer que leurs patients ne présentaient pas de signes cliniques d'atteinte cognitive. Le test de dépistage consistait à nommer le plus grand nombre possible de quadrupèdes en une minute. Le test MOCA (pour *Montreal Cognitive Assessment*)<sup>18</sup> a servi de test multidimensionnel par rapport auquel l'efficacité du test précédent se mesurait. Le test MOCA a été retenu parce qu'il permet de dépister de manière fiable les premiers stades de l'atteinte cognitive et de mesurer la fonction exécutive qui est plus susceptible d'être altérée au début, en présence de maladies à composante vasculaire. Le test d'énumération des quadrupèdes s'est révélé positif chez 52 % (seuil < 15); le test MOCA s'est pour sa part révélé positif chez 56 % (seuil < 26). Les leçons retenues sont que l'atteinte cognitive passe souvent inaperçue en médecine générale et que le test d'énumération des quadrupèdes

peut faciliter le dépistage de l'atteinte cognitive dans une population plus à risque (> 2 FRV).

### Comment l'omnipraticien peut-il mesurer le risque d'atteinte cognitive ?

La « règle des 2 » peut s'appliquer pour évaluer le risque d'atteinte cognitive chez les patients âgés :

- Le risque est de 2 % à partir de l'âge de 65 ans;
- Tous les cinq ans, ce risque double;
- Chaque facteur de risque vasculaire multiple ce risque par deux environ;
- Chaque parent du premier degré atteint de démence multiplie le risque par deux.

Si le risque d'atteinte cognitive est de plus de 20 % (donc sous-population à haut risque), il y a lieu d'envisager le dépistage d'une atteinte cognitive. L'*American Academy of Neurology*<sup>19</sup> recommande ce qui suit : « Il faut envisager le recours à des instruments de mesure de la fonction cognitive générale pour le dépistage de la démence dans des populations de patients chez lesquels la prévalence de l'atteinte cognitive due à l'âge ou à des troubles de la mémoire est élevée ».

### Comment l'omnipraticien d'une clinique fort achalandée peut-il procéder à un dépistage rapide de l'atteinte cognitive ?

Ces trois éléments (voir Tableau 5) ont été retenus parce que les rapports des cotes (présence du risque si le test de dépistage est positif versus négatif) sont particulièrement élevés avec le test d'énumération des animaux et de dessins de l'horloge et parce que plusieurs domaines cognitifs sont ainsi évalués : mémoire et problèmes visuo-spatiaux plus typiques de la MA et fonction exécutive plus typique de la MA. Si un test de dépistage ou plus est positif, la personne et un accompagnateur doivent être interrogés au sujet de possibles altérations de la mémoire ou du fonctionnement au cours des six à douze mois précédents et il convient de procéder alors à des tests cognitifs formels (mini-examen de l'état mental, MOCA, etc.).

### Quelles sont les preuves que la correction des FRV est bénéfique ?

Différentes études épidémiologiques ont montré une augmentation variable des risques de démence pouvant

atteindre un facteur de 3 à 5 chez les patients qui ont souffert d'événements cardiovasculaires (AVC, IM, etc.)<sup>20</sup> et de 2 à 3 dans le cas de l'hypertension, du diabète et de l'hyperlipidémie selon l'Étude canadienne sur la santé et le vieillissement du Canada<sup>21</sup>.

Mais la correction des FRV prévient-elle ou retarde-t-elle la démence ou ralentit-elle sa progression ? Tout d'abord, il est préférable de corriger les FRV lorsque le patient est dans la force de l'âge, et non après 65 ans, alors que la pathologie vasculaire et/ou neurodégénérative est peut-être déjà bien établie. À l'autopsie, l'hypertension dans la force de l'âge est associée chez les gens âgés à un risque accru de plaques et d'enchevêtrements et de MA clinique<sup>14</sup>. Le risque relatif de démence lié à l'hypertension dans la force de l'âge, dans le cas de l'hypertension systolique/diastolique, se situe à 3,1/1,7 (FINMONICA<sup>13</sup>) et à 4,8/4,3 (Honolulu Asia Aging Study<sup>14</sup>).

En général, les études épidémiologiques ont montré que l'augmentation de l'hypertension et du diabète au milieu de la vie est associée à une hausse des taux de démence 10 à 20 ans plus tard. Pour retarder et prévenir plus efficacement la démence, une correction optimale des FRV doit débuter quand les sujets sont encore dans la force de l'âge. Les baby-boomers sont au courant du risque accru de démence plus tard au cours de la vie parce que leurs parents peuvent en être affectés, ce qui pourrait les inciter à une meilleure observance thérapeutique si les avantages potentiels de la pharmacothérapie indiquée pour la démence sont abordés avec eux.

Les preuves les plus solides qu'il est possible de retarder ou de prévenir la démence sont fournies par l'étude Syst-Eur<sup>22</sup> au cours de laquelle les sujets âgés traités pour hypertension au moyen d'un anticalcique ont

Tableau 3

### Avantages du diagnostic et du traitement « hâtifs » de la démence

Sociaux	Médicaux
Enseignement précoce aux aidants	Écarter causes et composantes réversibles
Innocuité : observance thérapeutique, conduite, repas	Correction des facteurs de risque
Préparation de directives préalables / Plan d'action	Traitement des autres maladies
Soutien et services aux aidants	Essai thérapeutique d'un IACHÉ
	Stratégies pour encourager l'observance thérapeutique

présenté 55 % moins de démence ( $p < 0,05$ ). Au cours de la période de suivi de 3,9 ans, on a noté un moins grand nombre de MAV et MA.

Pour ce qui est des autres FRV, l'effet sur la prévention de l'ACV s'est confirmé, mais pour l'instant, les preuves ne sont pas définitives en ce qui concerne la prévention de la démence dans le cadre des essais récents, bien que, comme nous l'avons dit plus tôt, il pourrait être trop tard pour corriger les FRV lorsque les patients ont plus de 70 ans. Par contre, selon les études épidémiologiques, surtout la Nun Study, on est presque en droit de penser que la prévention de l'AVC permettrait de retarder la démence. Un report de cinq ans du déclenchement de la démence réduirait de 50 % la prévalence de la maladie et procurerait aux individus touchés des avantages sur le plan de leur santé et de leur situation socio-économique.

### Quelles sont les preuves quant à l'effet de la correction des FRV sur la MA, la MA avec MCV et la MAV ?

Selon les récentes directives consensuelles canadiennes<sup>23</sup> :

- Des preuves appuient le traitement de l'hypertension systolique ( $> 160$  mm Hg) chez les patients âgés. Il réduit à la fois le risque d'AVC et l'incidence de la démence (catégorie A, niveau 1).
- Les éléments suivants se sont

révéls susceptibles de réduire le risque d'AVC, mais les preuves sont insuffisantes pour recommander l'adoption ou le rejet de ces traitements afin de réduire le risque de démence (catégorie C, niveau 1-2) :

- Post-IM : statines ou antiplaquetaires
  - Chirurgie pour sténose carotidienne  $> 60$  %
  - Traitement du diabète sucré, hyperlipidémie et hyperhomocystéinémie
3. Étant donné que les FRV et comorbidités influent sur l'apparition de la démence, ils doivent être dépistés et traités de manière optimum en présence d'ACL (catégorie B, niveau 2).

### Que faut-il retenir ?

- Les pathologies vasculaires et neurodégénératives sont interreliées et contribuent à 80 % de toutes les démences, c'est-à-dire la MAV, la MA avec MCV et la MA. À titre d'organe cognitif, le cerveau est un organe cible important pour la correction des FRV.
- La présence de FRV à un âge moyen et avancé accroît le risque de démence.
- Les trois plus importants facteurs de risque de démence sont l'âge, les FRV et les antécédents familiaux de démence (voir Tableau 4).
- Les sujets âgés exposés à un

Tableau 4

### Calculateur du risque de démence

Antécédents familiaux (le risque double pour chaque parent du 1<sup>er</sup> degré atteint)

- Mère  x 1 (sans antécédents familiaux) Risque = \_\_\_\_\_%  
 Père Risque =  x 2 (un parent) (âge + antécédents  
 Frère  x 4 (deux parents) familiaux)  
 Sœur

Facteurs de risque vasculaire (le risque double avec chaque facteur de risque vasculaire)

- Fibrillation auriculaire  x 1 (absence de facteur Risque = \_\_\_\_\_%  
 Diabète Risque =  x 2 (1 facteur de risque vasculaire) (âge + antécédents  
 Maladie cardiaque (IM/coronaropathie)  x 4 (2 facteurs de risque vasculaire) familiaux + facteurs  
 Hyperlipidémie Risque =  x 2 (1 facteur de risque vasculaire) de risque vasculaire)  
 Hypertension  x 4 (2 facteurs de risque vasculaire)  
 Tabagisme  
 AVC  
 Obésité

Risque global = \_\_\_\_\_%

ÂGE	%
<65	1
65	2
79	4
75	8
80	16
85	32

Risque = \_\_\_\_\_%  
(âge)

Tableau 5

### Dépistage rapide de la démence\*

Test de dépistage	Domaine évalué
• Mémorisation de trois éléments (0-1 correct : RC 3,1; 2/3 est normal)	• Mémorisation, mémoire brève
• Quadripèdes énumérés en une minute (< 15 : RC 20,2)	• Fonction exécutive
• Dessin de l'horloge (anormal : RR 24)	• Fonction visuospatiale, mémoire et fonction exécutive (aiguilles marquant 11 h 10)

\* Ne prend que deux minutes et peut être effectué par le médecin ou un autre professionnel de la santé.

risque d'atteinte cognitive (surtout lié à deux FRV ou plus) doivent subir un test de dépistage cognitif (voir Tableau 5).

• Tous les sujets qui souffrent d'atteinte cognitive (atteinte cognitive mineure et démence) doivent subir des tests de

dépistage de leur FRV et voir à les corriger.

- Le traitement des FRV s'est révélé efficace pour la prévention de l'AVC et pourrait retarder la démence.
- Idéalement, la correction des FRV doit débiter dans la force de l'âge ou avant. Le traitement des FRV plus tard au cours de la vie prévient l'AVC et peut-être la démence.
- Sites Web intéressants :
  - [www.cvtoolbox.com](http://www.cvtoolbox.com)
  - [www.chs.md/-/index2.html](http://www.chs.md/-/index2.html)
  - [www.diabetes.ca/cpg2000](http://www.diabetes.ca/cpg2000)
  - [www.cmaj.ca/cgi](http://www.cmaj.ca/cgi)

#### Références :

- Roth MJ. *Mental Sci* 1955;101:281-301.
- Wolfe PA. *Stroke* 1991(22):312-18.
- Rocca WA. *Ann Neurol* 1986;19:415-24.
- Jellinger KA. Mitter-Ferstl E. *J Neurol* 2003;250(9):1050-5.
- Barker WW, Luis CA, Kashuba A et coll. *Alz Dis Assoc Disord* 2002;16:203-12.
- Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS). *Lancet* 2001;357:169-75.
- Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA et coll. The Nun Study. *JAMA* 1997;27:813-7.
- Breteler MM. *Neurobiol Aging* 2000;21:153-60.
- Vermeer S, Prins ND, den Heijer T et coll. *NEJM* 2003;348:1215-22.
- Longstreth W, Bernick C, Manolio TA et coll. *Arch Neurol* 1998;55:1217-25.
- Skoog I. *Neuroepid* 1998;17:2-9.
- Seshadri S, Beiser A, Selhub J et coll. *NEJM* 2002;14:476-83.
- Kivipelto M, Helkala EL, Hänninen T et coll. *Neurology* 2001;56:1683-9.
- Masaki KH, Losonczy KG, Izmirlian G et coll. *Neurobiol Aging* 2000;21:57-62.
- Feldman H, Levy AR, Hsiung GY et coll. *Neuroepid* 2003;22(5):265-74.
- Cohen S. Société canadienne de gériatrie, Conférence scientifique annuelle. Présentation d'affiches, du 17 au 19 avril 2007.
- Massoud F. Vas-Cog 2007. Présentation d'affiches, du 11 au 14 juillet 2007.
- Nasreddine A, Phillips NA, Bédirian V et coll. *J Am Ger Soc* 2005;53:695-9.
- Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M et coll. *Neurology* 2001;56:1132-42.
- Brayne C, Gill C, Huppert FA et coll. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1998;3:175-80.
- Hebert R, Lindsay J, Verreault R et coll. *Stroke* 2000;7:1487-93.
- Forette F, Seux ML, Staessen JA et coll. *Lancet* 1998;352:1347-51.
- Lignes directrices canadiennes. (Publications dans le *JAMC* prévue pour juillet.)