

La leucoaraïose :

plus qu'une découverte fortuite!

**Yannick Nadeau, M.D.,
FRCPC et Steve Verreault,
M.D., FRCPC**



Présenté dans le cadre de la conférence *Le cerveau en gruyère : la leucoaraïose*, lors de l'évènement *La gériatrie*, Université Laval

Le cas de Mme Caron

Mme Caron, une femme de 70 ans sans antécédents pertinents, mentionne lors de sa visite annuelle des oublis récents. Son fils, avec qui elle demeure, confirme l'histoire et assure qu'elle demeure malgré tout autonome pour les activités de la vie quotidienne (AVQ) et les activités de la vie domestique (AVD).

L'examen général révèle une pression artérielle de 150/90 mm Hg. Le MMSE (*Mini Mental State Evaluation*) est de 28/30 (2 points étant perdus au rappel à 5 minutes). L'examen neurologique ne montre qu'une incapacité à marcher « en funambule », le reste étant normal.

Une tomodensitométrie cérébrale révèle de la leucoaraïose périventriculaire modérée.

Que faire avec ce résultat ?

Le terme leucoaraïose est apparu dans la littérature en 1987 pour décrire des anomalies diffuses de la substance blanche visualisées à l'imagerie. Ce terme peut être utilisé pour décrire les changements objectifs à la tomodensitométrie (TDM) ou à l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Ces changements hypodenses à la TDM et hyperintenses à l'IRM (en pondérations T2, densité de proton ou FLAIR) sont habituellement confluents avec des rebords mal définis (Figure 1, page suivante). Il s'agit d'un terme purement descriptif qui initialement n'était associé à aucun processus pathologique spécifique.

Au départ, on ignorait la signification clinique de cette image radiologique. On retrouve de la leucoaraïose chez une proportion non négligeable de la population âgée, et chez de nombreux individus sans symptômes ou signes. Depuis la description originale de la leucoaraïose, on a accumulé une quantité importante de données montrant qu'il s'agit d'un phénomène qui n'est ni homogène ni bénin.

L'épidémiologie

Plusieurs études ont décrit la prévalence de la leucoaraïose dans différents groupes de la population, mais on note une très grande variabilité dans les chiffres publiés. On peut attribuer cette variabilité à l'hétérogénéité de l'âge et des facteurs de risque vasculaires des patients, aux différentes modalités d'imagerie employées ainsi qu'aux différences dans les échelles utilisées pour définir la leucoaraïose.

Les présentations cliniques

La leucoaraïose peut engendrer des présentations cliniques très variées. Elle est associée aux AVC ischémiques, aux troubles cognitifs et à d'autres troubles (démarche, humeur et urinaires).

Troubles cognitifs et démences

Le risque de démence augmente de façon linéaire avec la gravité de la leucoaraïose, ce lien étant indépendant de la présence d'AVC. On observe de la leucoaraïose chez 66 % des patients avec démence vasculaire.

Même chez les patients non déments et considérés autonomes, les changements de la substance blanche sont associés à une moins bonne performance aux tests des fonctions cognitives. Les sphères cognitives les plus typiquement affectées sont la vitesse de traitement de l'information, les fonctions exécutives et l'attention. Ces déficits cognitifs ont des répercussions sur le niveau de fonctionnement global des individus indépendants, l'ampleur de l'effet corrélant bien avec la gravité des anomalies de la substance blanche.

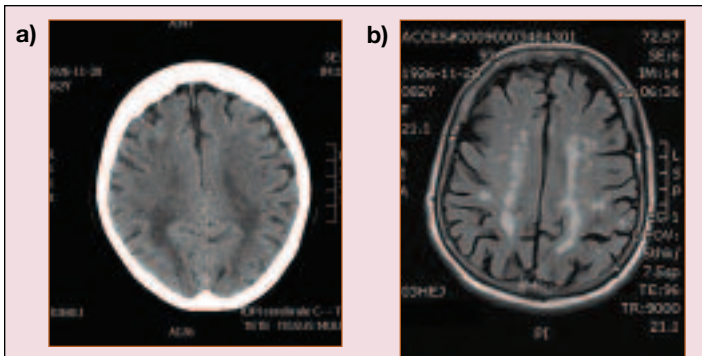


Figure 1. Hypodensité confluyente de la substance blanche à la tomodensitométrie (TDM) cérébrale (a) et hypersignaux en imagerie par résonance magnétique (IRM), FLAIR (b). L'IRM est plus sensible que la TDM pour détecter ces changements.

Par opposition, des déficits de la mémoire récente et des fonctions visuo-spatiales corréleraient plutôt avec une démence de type Alzheimer, même si l'investigation montre la présence de changements significatifs de la substance blanche. On considère de plus en plus que les cas de maladie d'Alzheimer « pure » sont rares; 30 % des patients auraient de la leucoaraïose. Les facteurs de risque de maladie vasculaire seraient aussi des facteurs de risque pour le développement de la maladie d'Alzheimer.

Troubles de la démarche

Jusqu'à 80 % des patients avec de la leucoaraïose ont des troubles de la démarche et la détérioration

clinique corrélait bien avec la progression du tableau radiologique. Ceci augmente considérablement les risques de chutes avec fracture ou d'hospitalisation.

La séméiologie peut rassembler les éléments de l'ataxie cérébelleuse, du parkinsonisme et de l'apraxie à la marche. On peut observer un élargissement du polygone, des petits pas avec de la festination, une diminution du balancement des bras ainsi qu'une démarche magnétique (comme si les pieds étaient collés au sol). On explique le tableau par une interruption des voies reliant le cortex moteur et l'aire motrice supplémentaire aux ganglions de la base et au cervelet. L'épargne relative des membres supérieurs serait secondaire à la position plus superficielle des fibres des membres supérieurs, ce qui les rend moins vulnérables aux changements profonds périventriculaires.

Autres troubles

Par ailleurs, la leucoaraïose a aussi été associée aux troubles dépressifs, à l'urgence urinaire, aux signes extrapyramidaux et à la présence de réflexes archaïques.

La physiopathologie

L'image radiologique est plus homogène que le spectre des changements pathologiques, qui eux sont très variables. Au niveau vasculaire, le continuum des trouvailles s'étend de l'épaississement hyalin de la paroi des petites artères jusqu'à la lipohyalinose, une désorganisation importante de la paroi avec infiltration de macrophages et rétrécissement de la lumière. Au niveau du parenchyme, il y a une perte de myéline et d'axones avec une réaction gliale et parfois même des zones d'infarctus.

La physiopathologie de la leucoaraïose demeure controversée. On ignore si les mécanismes sont les mêmes pour les foyers punctiformes peu volumineux et pour la leucoaraïose diffuse extensive. Par ailleurs, les changements pathologiques pourraient être des conséquences de l'atteinte de la substance blanche plutôt que

Dr Nadeau est associé clinique et *fellow* de recherche au Sunnybrook Health Sciences Centre affilié à l'Université de Toronto.

Dr Verreault est neurologue à l'hôpital de l'Enfant-Jésus, Centre hospitalier affilié universitaire de Québec (CHAUQ).

des causes de celle-ci. Les deux principales hypothèses impliquent les anomalies de l'autorégulation du flot sanguin et un défaut de la barrière hémato-encéphalique

Première hypothèse : anomalies de l'autorégulation du flot sanguin cérébral

L'hypertension artérielle cause de l'artériosclérose des vaisseaux irriguant la substance blanche et nuit à l'autorégulation du flot sanguin. Un défaut de dilatation des petites artères dans une situation de réduction de la pression de perfusion engendre de l'hypoperfusion relative. La leucoaraïose pourrait donc être due à de l'ischémie d'intensité insuffisante pour créer un infarctus ou une lacune, mais suffisante pour causer des dommages au parenchyme.

Deuxième hypothèse : défaut de la barrière hémato-encéphalique

Une dysfonction endothéliale causant une diminution de l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique pourrait être à la source des changements observés dans la leucoaraïose. Il est proposé que l'extravasation de protéines sériques dans l'espace interstitiel serait neurotoxique.

Les facteurs de risque

Il y a beaucoup de chevauchements entre les facteurs de risque des maladies vasculaires et ceux de la leucoaraïose, mais l'importance relative de chacun d'eux diffère (Tableau 1). Les deux facteurs pour lesquelles l'association est la plus forte sont l'âge et l'hypertension artérielle. L'hypertension artérielle n'est cependant pas nécessaire au développement de leucoaraïose.

La prise en charge

L'investigation dépend de la présentation clinique. L'imagerie est essentielle pour identifier la présence de leucoaraïose. Cependant, même l'IRM ne donne qu'une information limitée puisqu'il n'existe pas de système de gradation de la leucoaraïose avec une corrélation clinique pertinente. De plus, le lien entre la localisation de la leucoaraïose et ses manifestations est toujours matière à débat puisque les différentes études rapportent des corrélations divergentes.

Dépistage cognitif

Le dépistage cognitif doit cibler les déficits attendus chez le patient avec une atteinte de la substance blanche. Le MMSE néglige l'évaluation des fonctions exécutives, mais le MoCA comporte trois tâches destinées à tester ces fonctions.

Il manque de données pour dicter la prise en charge spécifique des troubles cognitifs associés à la leucoaraïose.

Tableau 1

Les facteurs de risque de la leucoaraïose

- Âge
- Hypertension artérielle
- Maladie coronarienne
- Diabète
- Hypertrophie du ventricule gauche
- Tabagisme
- Hypercholestérolémie
- Antécédent d'accident vasculaire cérébral
- ApoE (epsilon)⁴

Retour sur le cas de Mme Caron

Les troubles cognitifs peuvent être une manifestation de la leucoaraïose. La progression des changements de la substance blanche corrèle avec la détérioration du tableau cognitif, qui peut évoluer vers une démence vasculaire, dégénérative ou mixte.

À ce jour, il n'y a pas de recommandation spécifique pour la prise en charge des troubles cognitifs avec de la leucoaraïose. Il serait pertinent de confirmer la présence d'hypertension artérielle chez Mme Caron et d'amorcer un traitement pour la prévention vasculaire.

À retenir

- La leucoaraïose a d'abord été introduite comme un terme purement descriptif d'une image radiologique d'anomalies confluentes de la substance blanche. On reconnaît aujourd'hui que la présentation clinique est variée et souvent non bénigne.
- La leucoaraïose peut se manifester par des troubles cognitifs, des anomalies de la démarche, des troubles de l'humeur, des symptômes urinaires ou elle peut être asymptomatique. Elle est associée à des risques accrus d'AVC ischémiques, d'hémorragies cérébrales, de chutes et de décès.
- Les facteurs de risque prédisposant à la leucoaraïose ou à sa progression sont semblables à ceux de la maladie vasculaire athérosclérotique; l'âge et l'hypertension artérielle étant particulièrement importants.
- Il y a peu de données probantes pour justifier des recommandations sur la prise en charge de la leucoaraïose. La prévention et le traitement des facteurs de risque vasculaire sont probablement bénéfiques, mais on manque de preuves.

Identification des facteurs de risque

L'identification des facteurs de risque demeure l'aspect le plus important de la prise en charge d'un patient avec leucoaraïose, qu'elle soit découverte fortuitement ou non. Cette approche se base cependant sur bien peu de données probantes puisque les patients atteints de leucoaraïose importante sont souvent mal représentés dans les grandes études thérapeutiques. Il n'y a pas suffisamment de données dans la littérature pour se prononcer sur les bienfaits du traitement des facteurs de risque vasculaires spécifiquement chez les patients atteints de leucoaraïose.

Puisque l'hypothèse physiopathologique du problème d'autorégulation du flot cérébral suggère que l'hypoperfusion pourrait exacerber les dommages à la substance blanche, il est raisonnable de se questionner sur les risques d'un traitement agressif de l'hypertension artérielle. Jusqu'à présent, il n'a jamais été montré dans une étude clinique que le traitement de l'hypertension chez les patients avec leucoaraïose ait des effets néfastes.

Chez les patients victimes d'AVC ischémiques pour lesquels l'investigation révèle de la leucoaraïose, les études observationnelles suggèrent que les risques de transformation hémorragique sont accrus. La leucoaraïose est aussi un facteur de risque indépendant d'hémorragie chez un patient anticoagulé après un AVC ischémique. Malheureusement, il est difficile de stratifier le risque et la décision clinique doit être individualisée pour chaque patient.

L'évolution et le pronostic

La leucoaraïose est associée à un risque plus élevé d'AVC ischémique, surtout de type lacunaire, d'hémorragie cérébrale, de pneumonie et de chutes. On observe aussi une augmentation de mortalité, de cause vasculaire et de toute cause, même après ajustement pour l'hypertension, le diabète, la maladie coronarienne et la dyslipidémie.

La progression de la leucoaraïose est indépendante de la survenue d'AVC. Dans une étude longitudinale de cinq ans, on observait une détérioration de la maladie de la substance chez 28 % des patients, alors que seulement 3 % avaient subi un AVC. La relation entre la progression et les facteurs de risque est complexe, mais encore une fois l'âge et l'hypertension sont les deux variables les plus importantes.

La progression de la leucoaraïose n'est ni bénigne ni silencieuse. La détérioration des fonctions cognitives et de la démarche corrèle avec l'évolution de la leucoaraïose. **C**

Des références bibliographiques sont disponibles, contactez-nous : clinicien@sta.ca