

LES JOURNÉES SCIENTIFIQUES
DE L'INSTITUT SERVIER

**NEURODÉGÉNÉRESCENCE
MÉCANISMES ET CIBLES
THÉRAPEUTIQUES**

20^e COLLOQUE 2021



La neurodégénérescence
peut-elle être d'origine
vasculaire ?
Enjeux physiopathologiques
et pharmacologiques

Dominique DEPLANQUE

Inserm U1172 Troubles cognitifs dégénératifs et vasculaire
Faculté de médecine et Université de Lille, France



 **Springer** Healthcare Communications

Résumé

Les patients victimes d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) présentent un risque élevé de troubles cognitifs ou de démence à long terme. Ces troubles post-AVC sont un fardeau sanitaire, social et économique majeur : aucun traitement spécifique n'étant encore disponible. L'hypertension artérielle, le diabète, la dyslipidémie, l'obésité, la fibrillation atriale, les cardiopathies ischémiques et la présence de lésions vasculaires cérébrales silencieuses, sont autant de facteurs de risque du déclin cognitif. Le vieillissement, le mode de vie et des déterminants génétiques sont aussi à prendre en compte. Des mécanismes physiopathologiques complexes, souvent complé-

mentaires ou synergiques concourent au dysfonctionnement cérébral qui sous-tend les symptômes cognitifs des patients. La complexité de la physiopathologie et l'hétérogénéité des profils cliniques des patients rendent nécessaire le développement de stratégies thérapeutiques multimodales, avec à la fois des agents pharmacologiques aux mécanismes d'action pléiotropiques et des interventions non-pharmacologiques. L'enjeu est aussi d'établir de nouvelles modalités d'évaluation clinique comprenant la stratification des patients, l'intégration de critères cliniques et de biomarqueurs pharmacodynamiques pertinents.

La neurodégénérescence peut-elle être d'origine vasculaire ?

Abordons cette question par l'examen des données relatives aux troubles cognitifs développés au décours des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ainsi que des facteurs de risque qui sous-tendent le développement des infarctus cérébraux et plus largement des AVC.^[1] Les patients victimes d'un AVC présentent un risque élevé de développer des troubles cognitifs ou une démence à long terme. L'incidence cumulée des troubles cognitifs post-AVC peut atteindre 30-35 % à 5 ans pour les patients qui ont eu un premier AVC et ont été hospitalisés, le plus souvent en raison de tableaux cliniques plus sévères que les patients non pris en charge en hospitalisation.^[2] Des facteurs de risque ont été identifiés, tels que l'hypertension artérielle, le diabète, les dyslipidémies, l'obésité, la fibrillation atriale et les cardiopathies ischémiques ; ces différents facteurs, outre leur impact sur le risque de survenue d'un AVC, réduisent aussi la capacité de régénération du système vasculaire et favorisent la dégénérescence. Ces différents facteurs sont notamment associés à l'accumulation de protéines anormales telles que la protéine β -amyloïde, et sont susceptibles de perturber à des degrés variables l'autorégulation du débit sanguin cérébral, le couplage neurovasculaire et la perfusion des structures profondes, entraînant ainsi des altérations de la substance blanche et une atrophie cérébrale, notamment du lobe temporal médian. Des accidents ischémiques transitoires et les infarctus silencieux peuvent démasquer des processus neurodégénératifs tels que ceux retrouvés dans la maladie d'Alzheimer. L'ensemble des lésions silencieuses multiplie par cinq le risque de démence chez les personnes âgées.^[3-6] L'infarctus cérébral et les lésions neurodégénératives s'additionnent et favorisent à terme le développement d'une démence.

Troubles cognitifs et atrophie du lobe temporal médian

Plusieurs cohortes apportent des arguments en faveur d'un lien entre la pathologie vasculaire et l'existence d'un trouble dégénératif ou d'une atteinte du tissu cérébral et des fonctions associées. Pendlebury et Rothwell ont réalisé une revue systématique pour évaluer l'hétérogénéité des taux de prévalence de ces troubles et identifier les facteurs de risque de démence pré- et post-AVC.^[2] Cet article de synthèse montre que l'atrophie temporale médiane est un facteur prédictif de démence, et, est également une caractéristique des patients présentant

des troubles cognitifs post-AVC. L'atrophie est attribuée à une réduction sélective de la densité et des volumes cellulaires dans l'hippocampe et probablement dans le lobe frontal, et pourrait refléter une perte d'arborisation et de connectivité neuronale. L'atrophie de l'hippocampe et du cortex entorhinal n'est cependant pas le seul marqueur prédictif de démence à long terme après un AVC. En effet, dans un modèle d'occlusion transitoire de l'artère cérébrale moyenne chez le rat, il a été montré après 6 mois, des altérations significatives des capacités mnésiques visuospatiales (test de la piscine de Morris). L'examen de ces animaux en imagerie par résonance magnétique n'a pas révélé d'atrophie significative du volume de l'hippocampe, mais des déformations de la surface hippocampique du côté ipsilatéral à l'occlusion vasculaire. Le volume neuronal était significativement réduit chez les rats au décours de l'ischémie et associé à une moindre densité tissulaire, notamment du cortex entorhinal. En parallèle, une étude prospective a été menée auprès de 90 patients initialement non-déments et ayant subi un premier AVC ischémique mineur (score NIHSS médian à 2). Six mois après l'AVC, 54% de ces patients présentaient des troubles cognitifs et une atrophie du cortex entorhinal. Là encore, aucune modification du volume de l'hippocampe n'était décelée mais une altération de la surface de l'hippocampe était visible sur les reconstructions en trois dimensions.^[7]

Une histoire de réseau

Les développements récents dans le domaine des techniques d'imagerie de la connectivité intracérébrale permettent, avec des approches de *machine learning*, de mieux visualiser la composition des réseaux et d'associer certaines altérations à un pronostic de trouble cognitif post-AVC.^[8] Ainsi, la connectivité fonctionnelle au repos a été étudiée chez 56 patients, 6 mois après un AVC ischémique. Vingt-neuf patients présentaient une altération d'un ou plusieurs domaines cognitifs ; 27 patients n'avaient pas de troubles cognitifs. Par rapport aux patients sans trouble cognitif post-AVC, l'organisation topologique globale du réseau fonctionnel n'était pas altérée chez les patients présentant des troubles cognitifs. Ces troubles étaient associés au dysfonctionnement d'un réseau cérébral global composé de 167 régions et de 178 connexions, et à des déconnexions fonctionnelles entre les gyri frontaux supérieur, moyen et inférieur et les gyri temporaux supérieur et inférieur. Ces régions avaient des connexions qui étaient spécifiquement et positivement corrélées aux scores cognitifs. Ces analyses montrent que l'apparition d'une déficience cognitive après un AVC peut être associée à une diminution de l'activité de certains réseaux, engageant en particulier le cortex frontal et une interaction entre des altérations préfrontales et l'atrophie temporale interne.^[9, 10]

L'impact des lésions silencieuses

L'accumulation de lésions au sein de la substance blanche est un des éléments qui permet de prédire, le cas échéant, une atrophie de la substance grise, y compris en ajustant l'analyse sur l'âge. Les micro-saignements cérébraux (*microbleeds*) pourraient aussi contribuer aux troubles cognitifs observés en population générale et chez les patients atteints de démence. Au laboratoire, nous avons conçu un modèle murin de micro-saignements cérébraux, en réalisant des lésions corticales de petite taille par injection de collagénase par voie stéréotaxique. Six semaines après l'intervention, un déclin significatif de l'apprentissage et de la mémoire spatiale et visuospatiale (labyrinthe de Barnes et tests d'appariement sur écran tactile) est observé chez ces souris. En parallèle, une analyse par tomographie à émission de positons (TEP) a mis en évidence une altération du métabolisme cérébral, notamment dans le cortex, le striatum et le gyrus denté ipsilatéraux aux lésions. Une amélioration significative des performances cognitives peut cependant être obtenue par l'administration d'atorvastatine (5 mg/kg/jour).^[11]

Impact des facteurs de risque métaboliques et vasculaires

Les patients sujets à l'hypertension artérielle, atteints d'obésité ou de diabète, ont souvent des hippocampes plus petits et un déclin cognitif plus important que les personnes ne présentant pas ces comorbidités.^[12] L'impact de l'hypertension artérielle a été largement étudié ;^[13] c'est un facteur de risque reconnu de troubles cognitifs et de démence qui engage des mécanismes multifactoriels, notamment l'atteinte vasculaire, la maladie des petits vaisseaux cérébraux, les micro-saignements cérébraux, l'atrophie cérébrale, le dépôt de plaques amyloïdes et les enchevêtrements neurofibrillaires.^[14] L'impact des troubles métaboliques sur le déclin cognitif a été montré chez l'animal et chez l'homme. En laboratoire, sur un modèle murin présentant des troubles métaboliques suite à un régime riche en graisses, il a été montré que la mémoire de reconnaissance visuelle peut être significativement altérée. En parallèle, il a été montré chez ces souris une atteinte de la fonction endothéliale et de la vasomotricité cérébrale de l'artère cérébrale moyenne et des artérioles parenchymateuses, avec des conséquences sur la régulation du flux sanguin cérébral et une diminution de la perfusion de l'hippocampe et du cortex entorhinal.^[15]

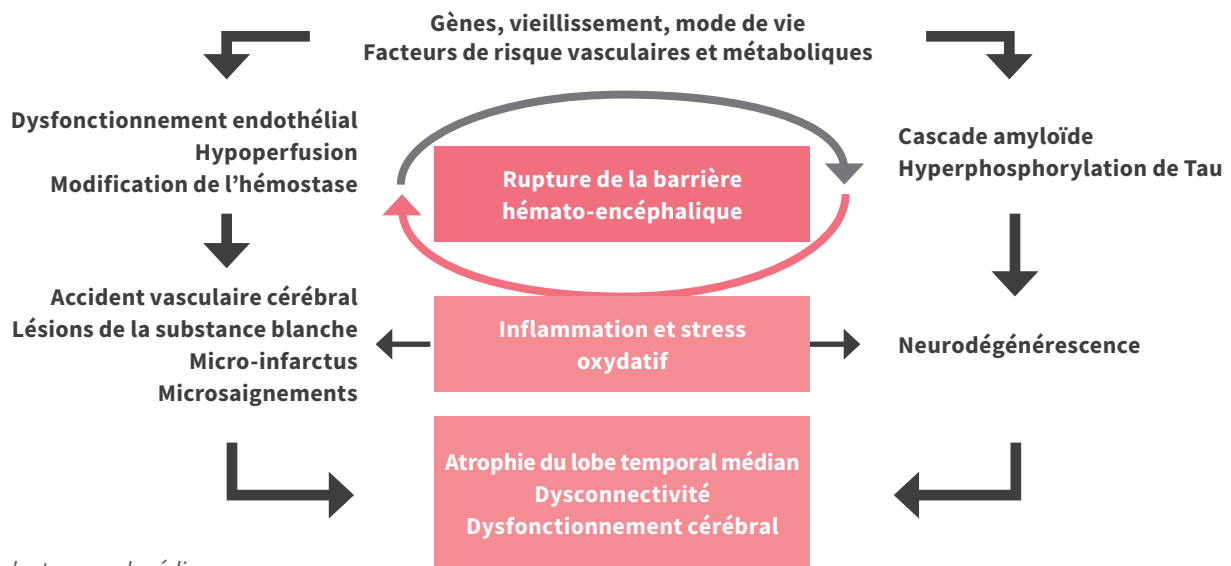
La fonction endothéliale peut également être mesurée en clinique et l'altération fonctionnelle peut être là aussi reliée à des marqueurs d'atteinte vasculaire ou à la sévérité des lésions de la substance blanche chez ces patients. La démonstration de l'effet délétère du diabète sur l'émergence de troubles cognitifs post-AVC et le risque accru de démence a également été faite dans le cadre d'une collaboration internationale regroupant sept études d'observation du consortium STROKOG (*Stroke and Cognition*).^[16] Les données ont montré que 3 à 6 mois après un AVC, les patients atteints de diabète de type 2 présentaient des déficits cognitifs significatifs par rapport aux patients présentant une glycémie normale à jeun.

Activation de la cascade amyloïde par l'ischémie

Un tiers des patients atteints de démence post-AVC présentent les critères de la maladie d'Alzheimer.^[17] De fait, l'ischémie cérébrale provoque des modifications neuropathologiques identiques à celles de la maladie d'Alzheimer. Des données expérimentales chez l'animal ont montré que l'ischémie augmente la transformation amyloïdogène de la protéine précurseur de la β -amyloïde et déclenche la cascade amyloïde, notamment par l'inhibition de facteurs comme les sécrétases ADAM-10 et PS-1.^[18-20] Cette réponse induite par l'hypoxie a été attribuée à une augmentation significative des activités des β -sécrétases et γ -sécrétases, alors que l'activité de l' α -sécrétase diminue. Certaines molécules permettent d'éviter l'accumulation anormale de peptides amyloïdes. Par exemple, chez des rongeurs soumis à une ischémie focale, l'administration de fénofibrate, un hypolipémiant agoniste du récepteur nucléaire alpha des proliférateurs de peroxyosomes (PPAR- α), entraîne une protection à la fois neuronale et vasculaire et prévient les conséquences motrices et cognitives de l'ischémie par des mécanismes impliquant des interactions entre les polynucléaires neutrophiles et la paroi vasculaire, l'activation microgliale et la modulation de la cascade amyloïde.^[21]

La relation entre l'AVC et les troubles cognitifs est complexe car plusieurs mécanismes physiopathologiques, souvent complémentaires ou synergiques peuvent être mis en jeu (**Figure 1**).^[22] Ces mécanismes contribuent à l'atrophie temporale médiale et au dysfonctionnement cérébral qui sous-tendent les symptômes cognitifs mesurés en clinique. Des lésions cérébrales vasculaires (infarctus ou hémorragies) peuvent être symptomatiques si elles sont localisées dans une zone cérébrale clé du fonctionnement cognitif. Des lésions vasculaires silencieuses antérieures (leucoaraïose, microbleeds, infarctus silencieux, hémor-

Figure 1 : Mécanismes physiopathologiques des interactions entre les processus vasculaires et dégénératifs (Adapté et traduit de [22])



MTL : lobe temporal médian

ragies silencieuses, atrophie) peuvent contribuer aux troubles cognitifs en aggravant des lésions dégénératives préexistantes. Peuvent aussi être impliqués des facteurs de risque vasculaires ou métaboliques, l'induction de la cascade amyloïde et une neurodégénérescence responsable d'une atrophie cérébrale plus ou moins étendue. D'autres mécanismes impliquent un fonctionnement défectueux de l'endothélium et des lésions de la barrière hémato-encéphalique ; ou encore un phénomène neuroinflammatoire.^[23-25] Le vieillissement, le mode de vie et des déterminants génétiques tels que l'allèle ε4 de l'apolipoprotéine E sont aussi à prendre en compte.

Comment contrer l'ensemble de ces processus délétères ?

Les patients atteints de troubles cognitifs post-AVC pourraient bénéficier de traitements pharmacologiques et d'interventions non pharmacologiques. Une alimentation saine, la consommation modérée d'alcool et la pratique d'un exercice physique régulier semblent efficaces pour réduire le risque de démence. Il a été montré que la pratique d'un exercice physique régulier engage le récepteur nucléaire PPAR-α qui a une incidence sur nombre de facteurs permettant ainsi de limiter les effets délétères dégénératifs post-AVC. Des stratégies thérapeutiques multimodales qui maintiennent ou restaurent la fonction vasculaire pourraient aussi prévenir le déclin cognitif dans les démences post-AVC ou liées au vieillissement. Par exemple, on s'intéresse aujourd'hui à des composés

à profils d'action pléiotropiques comme les statines, les fibrates et les oméga-3 qui sont des agents pharmacologiques activant le récepteur nucléaire PPAR-α impliqué dans la modulation de nombreux mécanismes mis en œuvre lors des troubles cognitifs post-AVC (métabolisme des lipides, inflammation, stress oxydatif, voies de la plasticité cérébrale, facteurs neurotrophiques, fonction endothéliale). Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 et les thiazolidines, qui agissent sur le récepteur nucléaire PPAR-α sont d'autres candidats potentiels.

Aujourd'hui, le principal défi est de développer des agents pharmacologiques, combinés ou non entre eux, ou combinés avec des approches non pharmacologiques. Ces stratégies doivent prendre en compte le fait que les troubles cognitifs associés aux pathologies vasculaires engagent de nombreux mécanismes et que les profils cliniques des patients sont hétérogènes. Cette hétérogénéité rend nécessaire le développement de biomarqueurs cliniques, biologiques, fonctionnels et lésionnels pour identifier des sous-groupes de patients homogènes, en vue d'un diagnostic prédictif plus précis et d'une stratification des patients en vue de leur éventuelle inclusion dans des essais cliniques.^[22] Dès les phases précliniques ou cliniques précoces, il convient d'avoir une approche matricielle, comprenant plusieurs modèles animaux, des volontaires sains et une population stratifiée de patients, et de combiner plusieurs sources d'évaluation au moyen de biomarqueurs cliniques, neurophysiologiques ou d'imagerie. Nombre d'études chez l'animal sont ainsi réalisées avec des outils similaires ou superposables à ceux utilisés chez l'homme, comme le screening cognitif, l'imagerie, l'électrophysiologie, la TEP et les biomarqueurs sanguins.^[22, 26]

Conclusion

Les troubles cognitifs post-AVC sont un fardeau sanitaire, social et économique. La complexité de leur physiopathologie et des mécanismes sous-jacents incite à moduler différentes cibles. Afin d'optimiser les chances de succès, la stratégie thérapeutique doit probablement être multimodale, en combinant l'approche pharmacologique -

avec des médicaments ou combinaison de médicaments à mécanismes d'actions pléiotropiques- à des interventions non pharmacologiques. Les enjeux de la recherche clinique dans ce domaine sont aussi d'établir de nouvelles modalités d'évaluation, comprenant une stratification des patients, l'intégration de critères cliniques plus appropriés et de biomarqueurs pharmacodynamiques adaptés à l'évaluation des futurs agents thérapeutiques.

Cet article a été préparé avec l'aide éditoriale de Pierre-Alain Boyer, pour le compte de Springer Healthcare France, et avec le soutien institutionnel de l'Institut Servier.

Références

- [1] Dros J, Klimkiewicz-Mrowiec A. Current view on post-stroke dementia. *Psychogeriatrics* 2021;21:407-17.
- [2] Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2009;8:1006-18.
- [3] Akinyemi RO, Mukaetova-Ladinska EB, Attems J, Ihara M, Kalaria RN. Vascular risk factors and neurodegeneration in ageing related dementias: Alzheimer's disease and vascular dementia. *Curr Alzheimer Res* 2013;10:642-53.
- [4] Kalaria RN. Cerebrovascular disease and mechanisms of cognitive impairment: evidence from clinicopathological studies in humans. *Stroke* 2012;43:2526-34.
- [5] Kalaria RN. Risk factors and neurodegenerative mechanisms in stroke related dementia. *Panminerva Med* 2012;54:139-48.
- [6] Kalaria RN, Ihara M. Dementia: Vascular and neurodegenerative pathways-will they meet? *Nat Rev Neurol* 2013;9:487-8.
- [7] Delattre C, Bournonville C, Auger F, Lopes R, Delmaire C, Henon H et al. Hippocampal Deformations and Entorhinal Cortex Atrophy as an Anatomical Signature of Long-Term Cognitive Impairment: from the MCAO Rat Model to the Stroke Patient. *Transl Stroke Res* 2018;9:294-305.
- [8] Lim JS, Lee JJ, Woo CW. Post-Stroke Cognitive Impairment: Pathophysiological Insights into Brain Disconnectome from Advanced Neuroimaging Analysis Techniques. *J Stroke* 2021;23:297-311.
- [9] Bournonville C, Henon H, Dondaine T, Delmaire C, Bombois S, Mendyk AM et al. Identification of a specific functional network altered in poststroke cognitive impairment. *Neurology* 2018;90:e1879-e1888.
- [10] Lopes R, Bournonville C, Kuchcinski G, Dondaine T, Mendyk AM, Viard R et al. Prediction of Long-term Cognitive Functions after Minor Stroke, Using Functional Connectivity. *Neurology* 2021.
- [11] Bergeron S, Chen Y, Auger F, Deguil J, Durieux N, Skrobala E et al. Role of cortical microbleeds in cognitive impairment: In vivo behavioral and imaging characterization of a novel murine model. *J Cereb Blood Flow Metab* 2019;39:1015-25.
- [12] Fotuhi M, Do D, Jack C. Modifiable factors that alter the size of the hippocampus with ageing. *Nat Rev Neurol* 2012;8:189-202.
- [13] Faraco G, Iadecola C. Hypertension: a harbinger of stroke and dementia. *Hypertension* 2013;62:810-7.
- [14] Loewenstein D, Rabbat M. Neurological complications of systemic hypertension. *Handb Clin Neurol* 2021;177:253-9.
- [15] Petrault O, Petrault M, Ouk T, Bordet R, Berezowski V, Bastide M. Visceral adiposity links cerebrovascular dysfunction to cognitive impairment in middle-aged mice. *Neurobiol Dis* 2019;130:104536.
- [16] Lo JW, Crawford JD, Samaras K, Desmond DW, Kohler S, Staals J et al. Association of Prediabetes and Type 2 Diabetes With Cognitive Function After Stroke: A STROKOG Collaboration Study. *Stroke* 2020;51:1640-6.
- [17] Henon H, Durieu I, Guerouaou D, Lebert F, Pasquier F, Leys D. Poststroke dementia: incidence and relationship to prestroke cognitive decline. *Neurology* 2001;57:1216-22.
- [18] Min LJ, Iwanami J, Shudou M, Bai HY, Shan BS, Higaki A et al. Deterioration of cognitive function after transient cerebral ischemia with amyloid-beta infusion-possible amelioration of cognitive function by AT2 receptor activation. *J Neuroinflammation* 2020;17:106.

- [19] Salminen A, Kauppinen A, Kaarniranta K. Hypoxia/ ischemia activate processing of Amyloid Precursor Protein: impact of vascular dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Neurochem* 2017;140:536-49.
- [20] Pluta R, Ulamek-Kozioł M, Januszewski S, Czuczwar S. Amyloid pathology in the brain after ischemia. *Folia Neuropathol* 2019;57:220-6.
- [21] Ouk T, Gautier S, Petrault M, Montaigne D, Marechal X, Masse I et al. Effects of the PPAR-alpha agonist fenofibrate on acute and short-term consequences of brain ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2014;34:542-51.
- [22] Bordet R, Ihl R, Korczyn AD, Lanza G, Jansa J, Hoerr R et al. Towards the concept of disease-modifier in post-stroke or vascular cognitive impairment: a consensus report. *BMC Med* 2017;15:107.
- [23] Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron* 2013;80:844-66.
- [24] Kalaria RN. Vascular basis for brain degeneration: faltering controls and risk factors for dementia. *Nutr Rev* 2010;68 Suppl 2:S74-S87.
- [25] Stuckey SM, Ong LK, Collins-Praino LE, Turner RJ. Neuroinflammation as a Key Driver of Secondary Neurodegeneration Following Stroke? *Int J Mol Sci* 2021;22.
- [26] Deguil J, Ravasi L, Auffret A, Babiloni C, Bartres FD, Bragulat V et al. Evaluation of symptomatic drug effects in Alzheimer's disease: strategies for prediction of efficacy in humans. *Drug Discov Today Technol* 2013;10:e329-e342.

Tous droits réservés. © L'Institut Servier 2022