



Les troubles cognitifs vasculaires

Pr Eric Jouvent

Université Paris Cité
Hôpital Lariboisière - Service de neurologi,
INSERM UMRS 1161



Conflits d'intérêt

- >Financements publics (ANR, MSER...)
- >Fondation Abbvie Santé et Perspectives
- >Fondation Vaincre Alzheimer
- >Fondation Recherche AVC

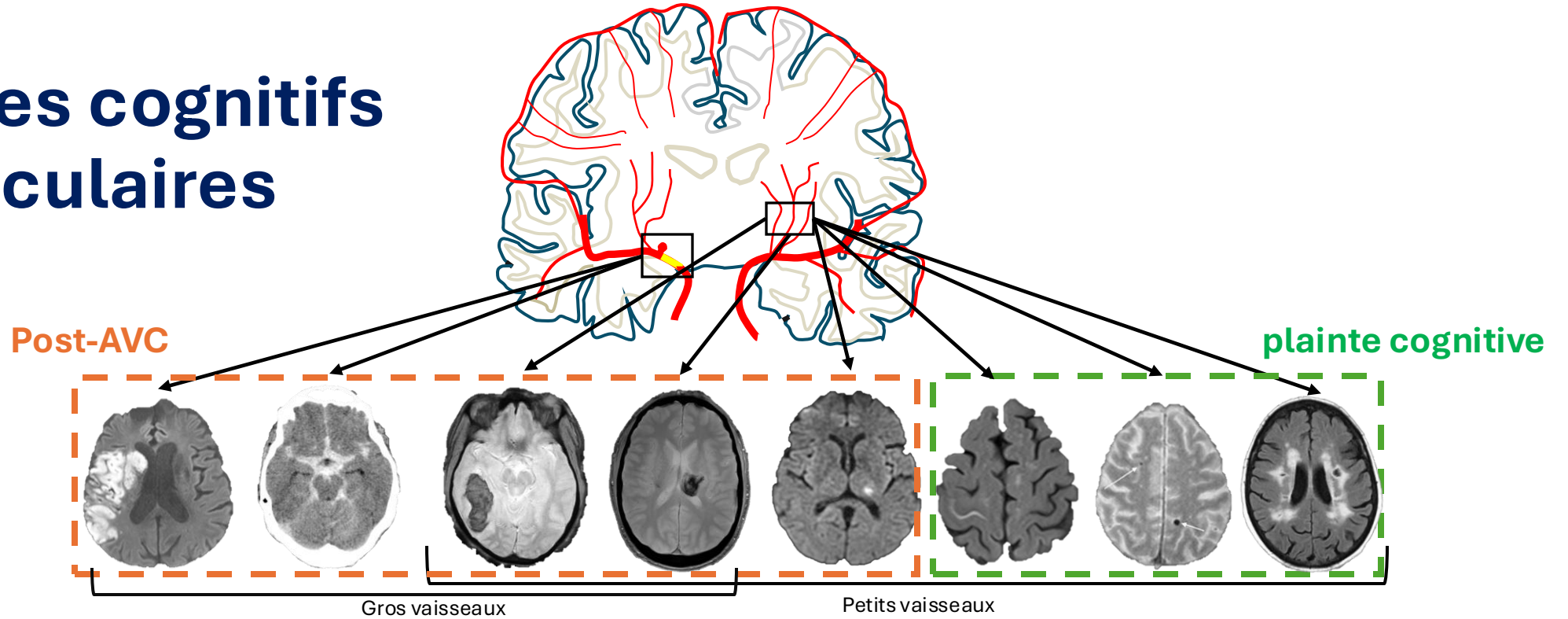


Qui suis-je ?

- Responsable USINV Lariboisière APHP
- Centre national de référence des maladies vasculaires rares du cerveau et de l'œil (CERVCO)
- Thématique clinique/recherche : maladies des petits vaisseaux cérébraux :
 - > Clinique spécialisée à Lariboisière
 - > PI cohortes monocentriques imagerie des petits vaisseaux (génétique, AAC, HTA...)
 - > PI cohorte multicentrique DHU-LAC (AVC ischémique sous-cortical)



Troubles cognitifs vasculaires



Début aigu (AVC)

Séquelles

Lésion unique

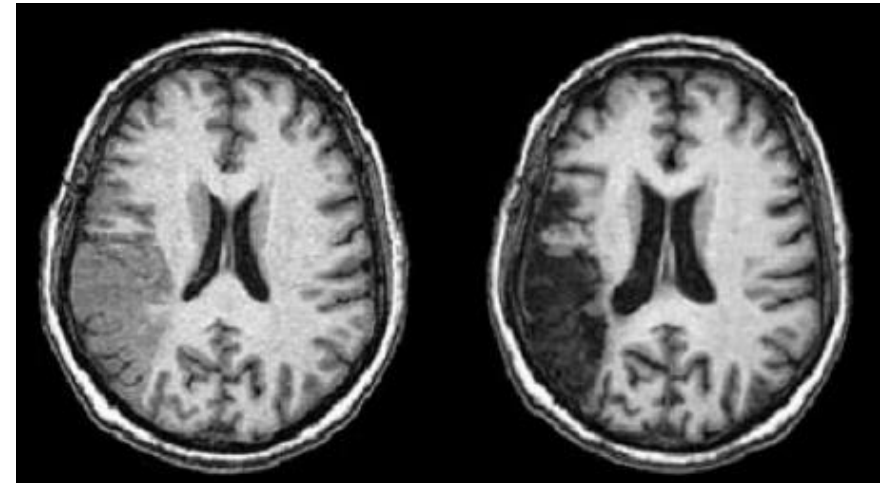
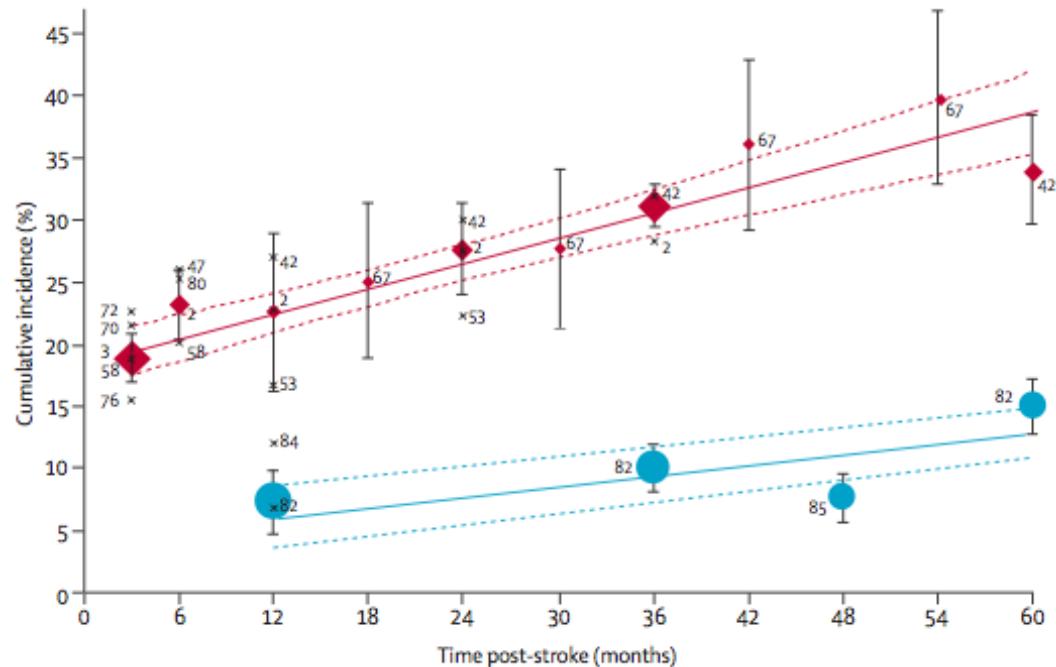
Evolution chronique

Dégradation progressive



Troubles cognitifs vasculaires « post-AVC »

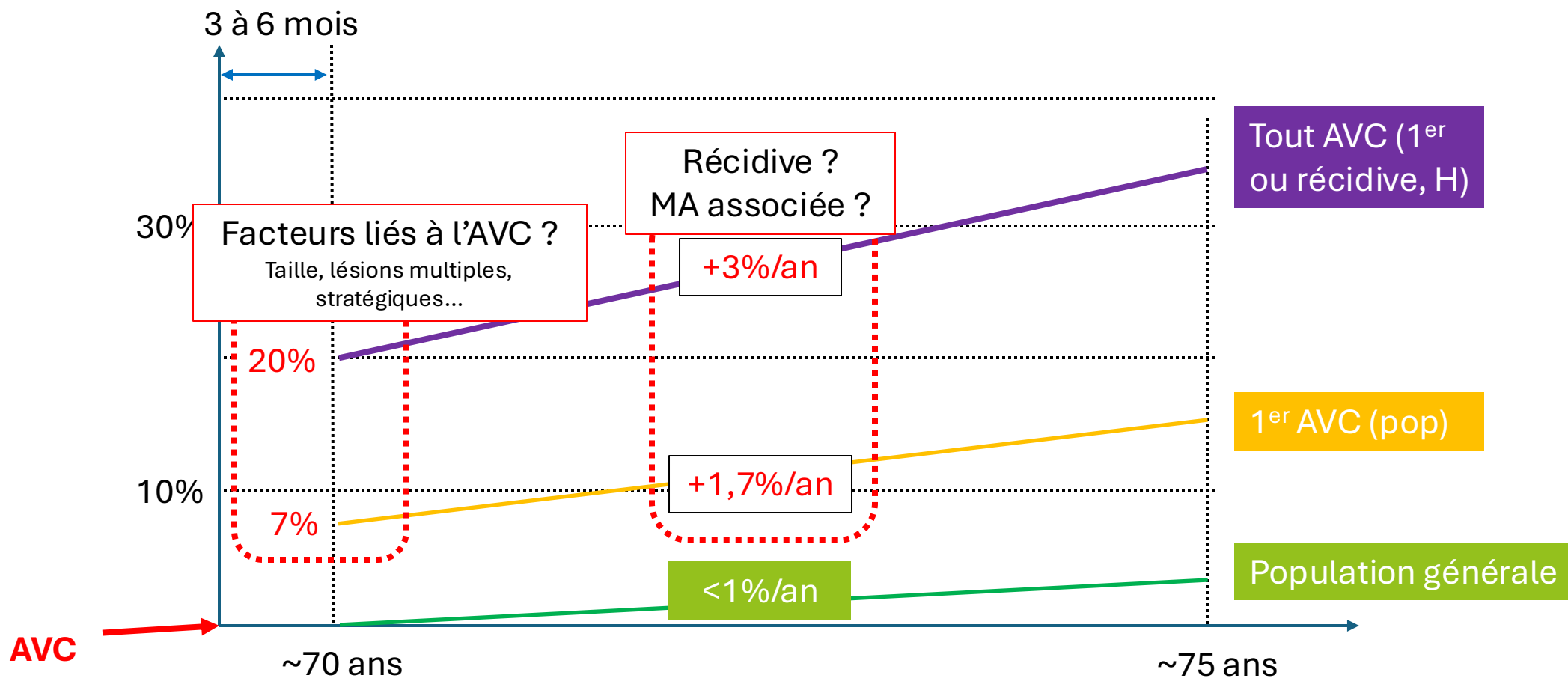
- 7 à 40% de TNC majeur à 1 an
- Lié pas uniquement à l'AVC (dégénérescence)



Patients non TNM qui le deviennent après un 1^{er} AVC (bleu) ou un AVC (rouge)



Trouble cognitif vasculaire – TNC majeur post-AVC





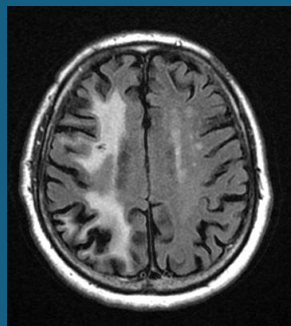
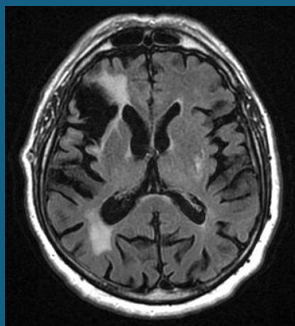
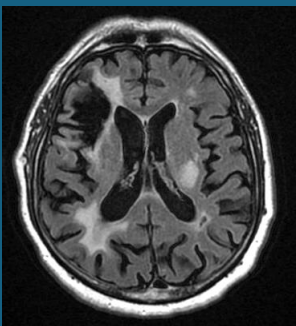
Troubles cognitifs vasculaires post-AVC : vision classique

Vignette clinique 1

Patient de 72 ans, OH chronique

Autonome jusqu'à un AVC ischémique thalamique gauche

Devenu TNC majeur, incapable de s'occuper de ses affaires



Nombreux grands concepts

- => Démence vasculaire
- => Démence multi-infarcts
- => Lésions stratégiques

Oui, mais si ?

Pas vieux ?

Pas alcoolique ?

Pas d'autre lésion cérébrale ?



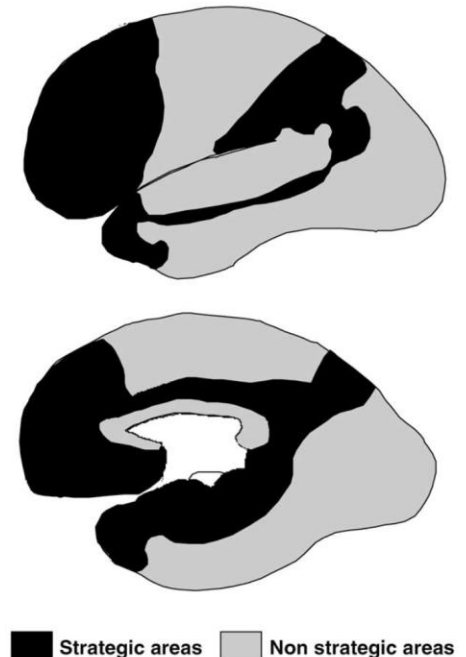
Et finalement, ça repose sur quoi ?

Importance du **volume total** des lésions vasculaires (>100 ml pour démence)

Poids du volume des lésions vasculaires dans les **régions stratégiques** (cortex cingulaire, cortex associatif, gyrus angulaire...)

IRM de 12 patients déments après un seul AVC : **atteinte thalamique** dans tous les cas

LIMITES++ : petites séries neuropathologiques et ou cliniques (< 20 patients), méthodologie





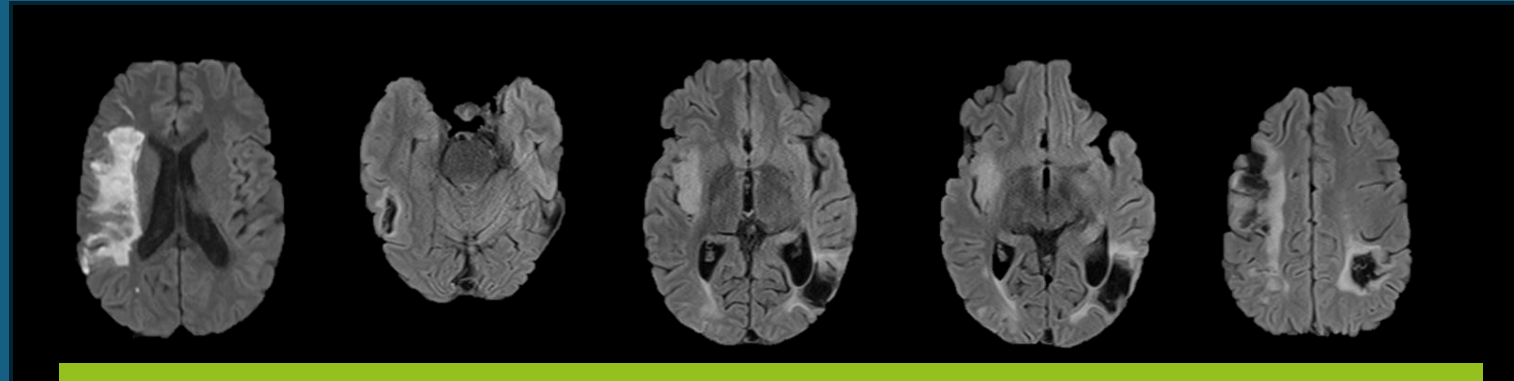
Vignette clinique 2

Patient de 44 ans

ATCD AVC (lésions multiples) à 31 ans (angiopathie réversible)

Avait repris une vie normale (travaille, marié, 3 enfants de 12, 9 et 5 ans)

Infarctus multiples + refait un AVC ischémique sylvien droit en 2024



5 jours après son 2^{ème} AVC (en USINV)

Hémi-parésie gauche en cours de récupération

Cohérent, pas de trouble cognitif évident, « comme avant » d'après la famille

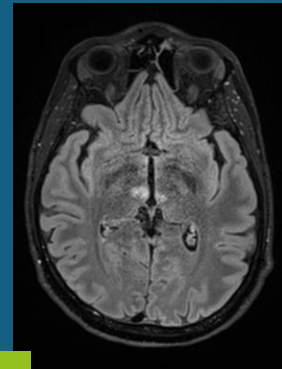
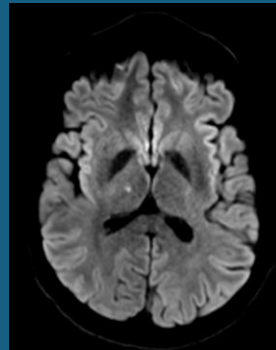
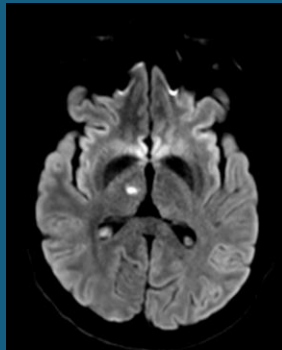
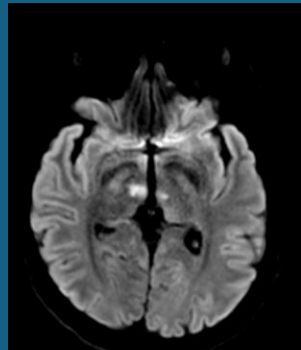
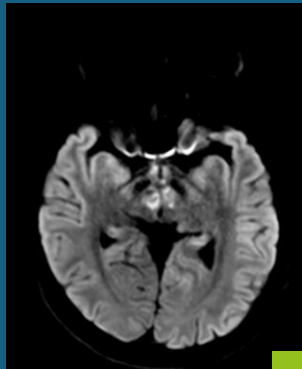


Vignette clinique 3

Patient de 29 ans, tabac + cannabis

Sensation de malaise, dysarthrie, vertiges, diplopie et confusion

Lésion stratégique : infarctus bi-thalamique antérieur



Quelques mois après l'AVC

Pas de trouble cognitif

Reprise état antérieur mais persistance d'une skew deviation

FLAIR

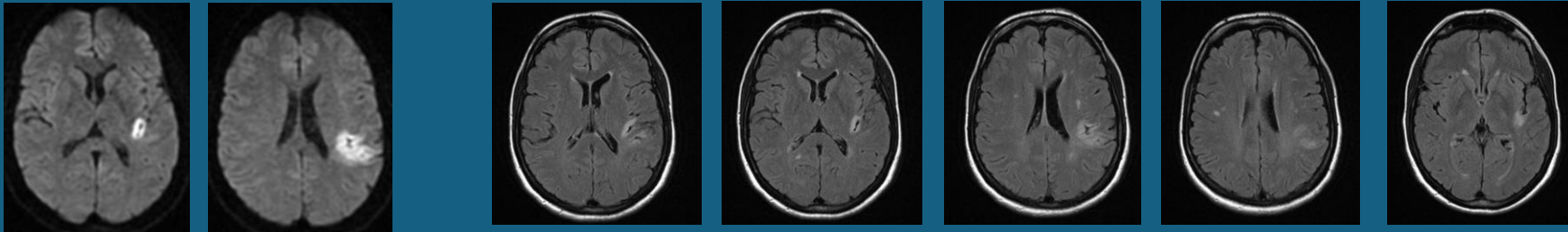


Vignette clinique 4

Patiente de 44 ans, tabagique, post stimulation ovarienne

Aphasie légère brutale, errance diagnostique au SAU

Lésion stratégique : gyrus angulaire gauche



5 ans après l'AVC

BNP normal

Fatigue, fatigabilité, a quitté son travail, se plaint de ne plus pouvoir travailler...



TCV après AVC de petite taille : la cohorte DHU-LAC

(Lariboisière/Sainte-Anne/Saint-Joseph/Bichat)

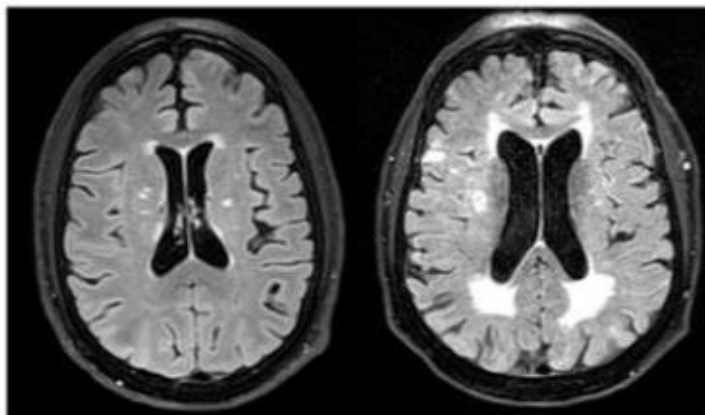
AVC ischémique lié à une maladie des petits vaisseaux

(clinical trials: NCT03552926). **288/500 inclus (2018 – sept 2024)**

Non déments avant l'AVC (IQ Code). Evaluation à 6 mois (IRM + BNP)

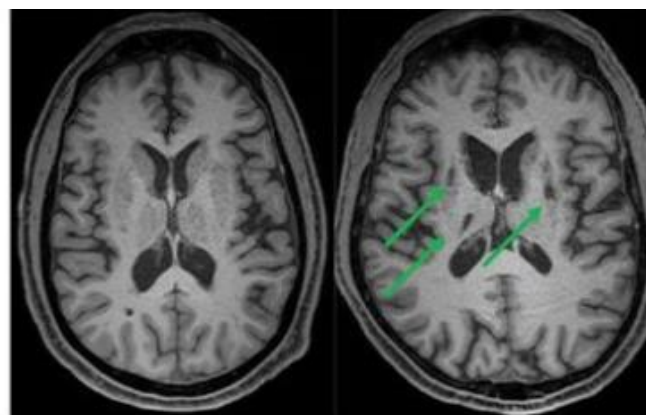
Aucun lien entre lésions et résultats du BNP (individu)

Aucun patient n'a développé de TNCM à 6 mois (>200 patients revus à 6 mois, suivi à 5 ans en attente)



MOCA <20

MOCA 26



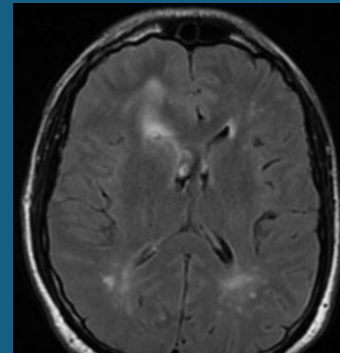
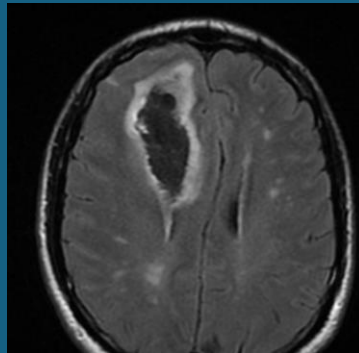
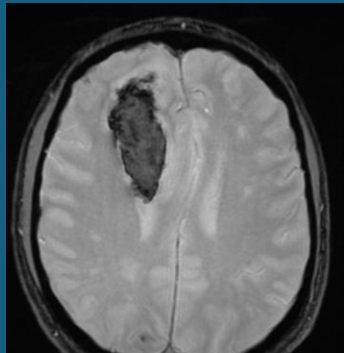
MOCA <20

MOCA 26



Vignette clinique 5

Mr P, 52, confusion et céphalées brutales en 2012 chez un patient hypertendu sans autre antécédent
AVC hémorragique frontal antérieur droit



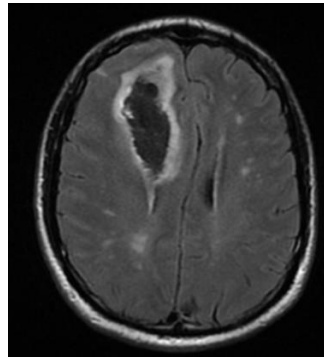
Quelques mois après l'AVC

Récupération ad integrum

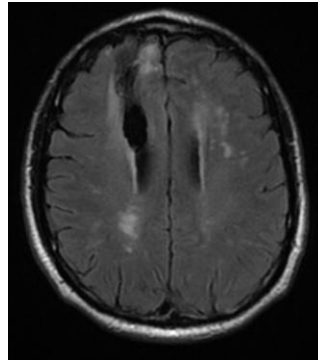
Reprend son travail de directeur logistique dans l'industrie du cinéma, RAS



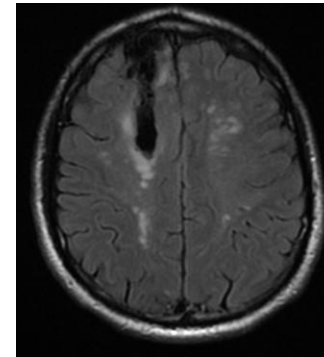
Résorption de l'hématome sur les IRM de suivi



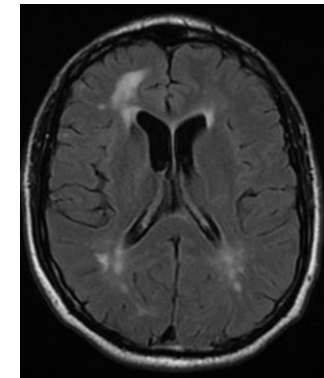
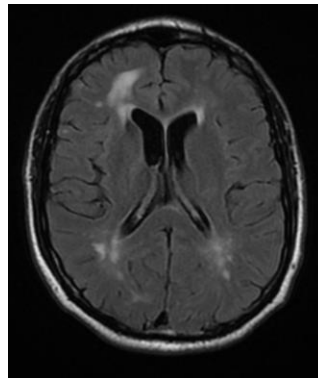
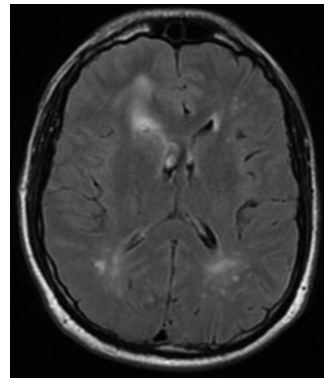
2012



Mars 2013



Dec 2013

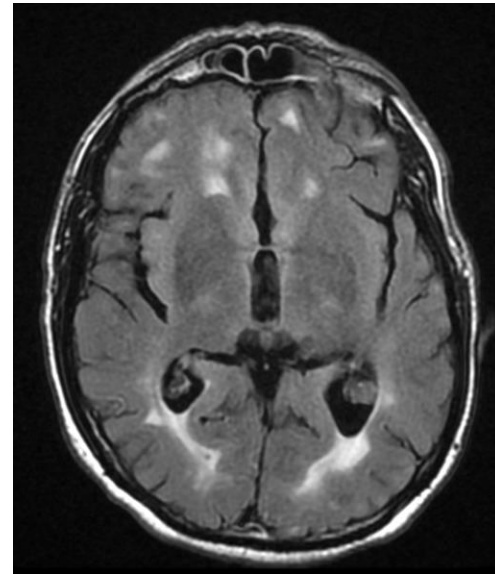
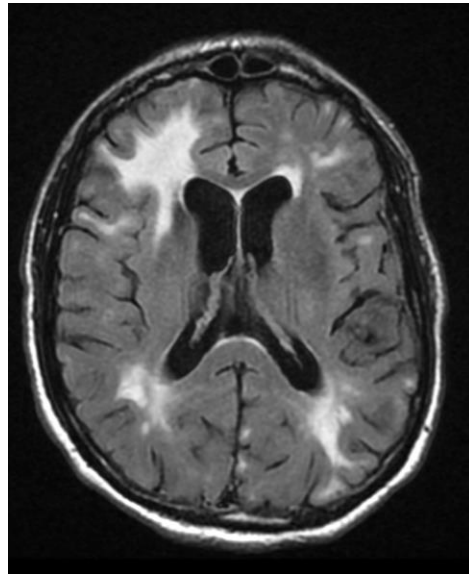
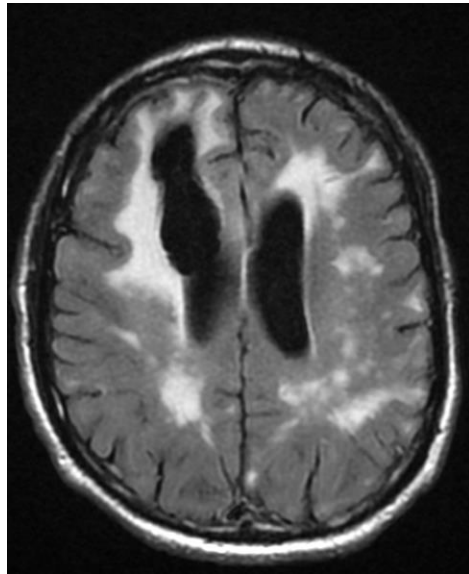




- 2017 : moins performant sur le plan professionnel
- Constaté par collègues et lui-même
- Oublis inhabituels mais ne peut donner d'exemple précis
- BNP novembre 2017
 - MMSE 29/30
 - Similitudes 5/5
 - Fluence littérale 10 mots / 1 mn, catégorielle 16 mots / 1 mn
 - TMTA 37 secondes 1 erreur, TMTB 1 minute 12 secondes
 - Test des 5 mots normal
 - Langage normal, dénomination d'images normale, praxies normales

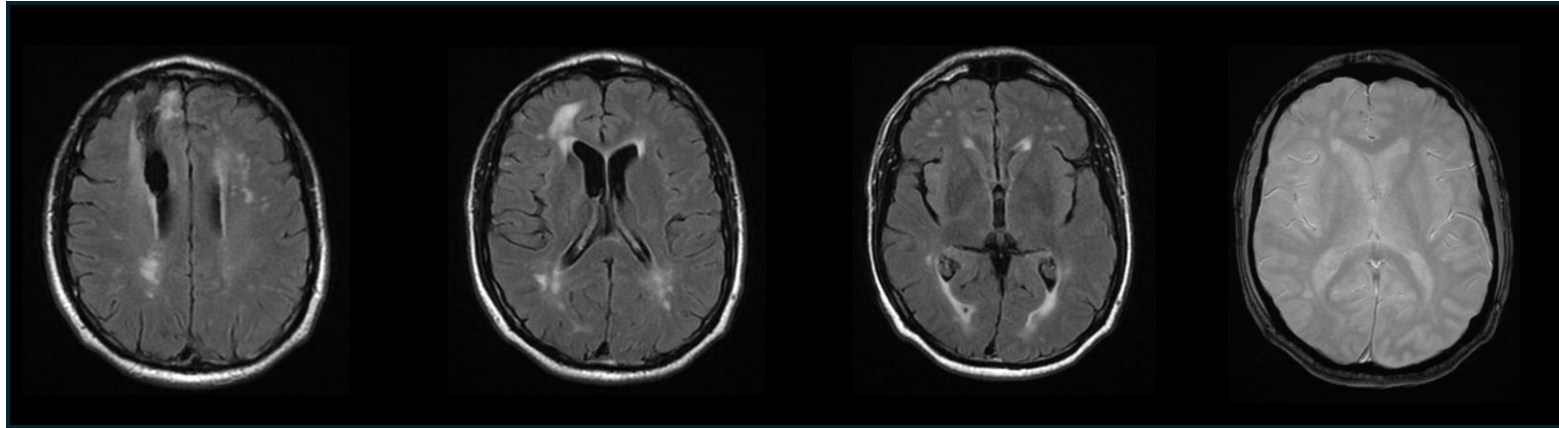


- Pas de nouvelle lésion hémorragique sur l'IRM de contrôle, mais...

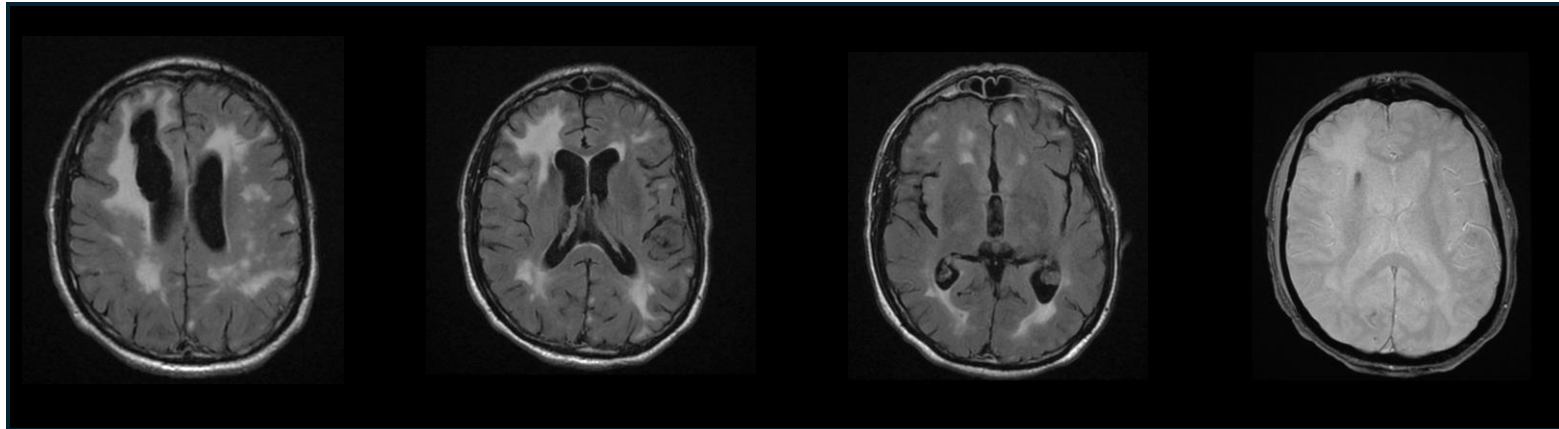




2013
53 ans

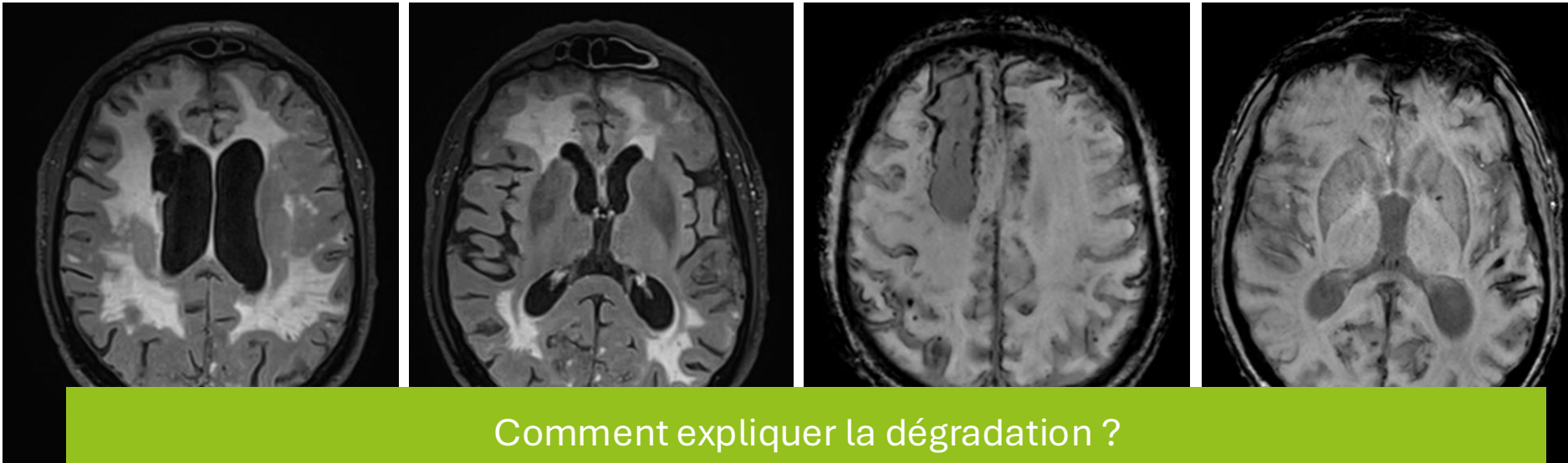


2017
57 ans





- Dégradation clinique progressive => TNC majeur
- Diminution de l'abéta42 sur la PL, PET FDG faveur MA
- Panel génétique négatif



Comment expliquer la dégradation ?

- Lésions vasculaires visibles (HSB, hémorragies...)
- Lésions vasculaires non visibles (microinfarctus...)
- Lésions non vasculaires non visibles...

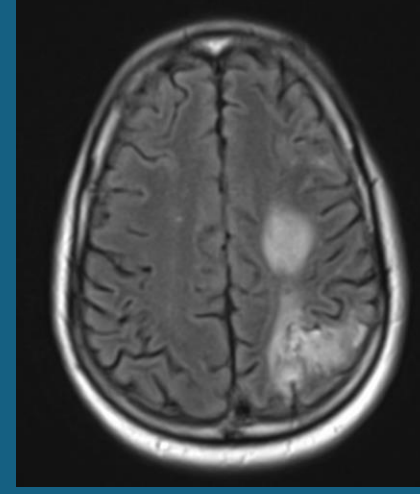
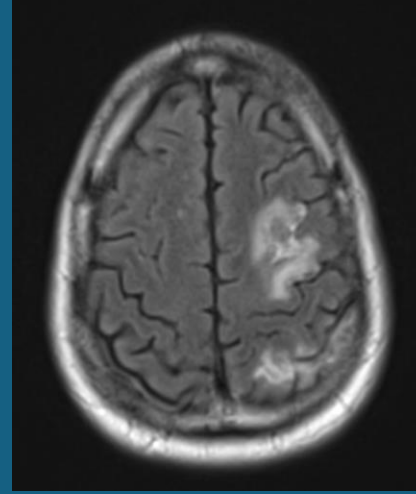
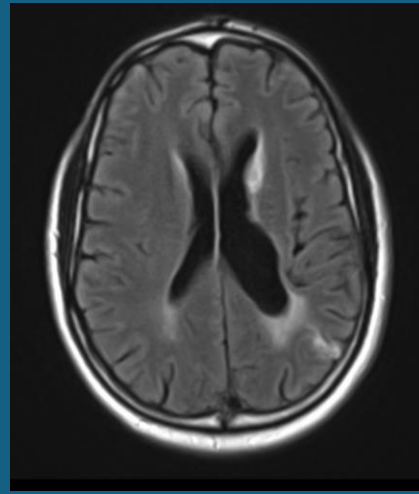
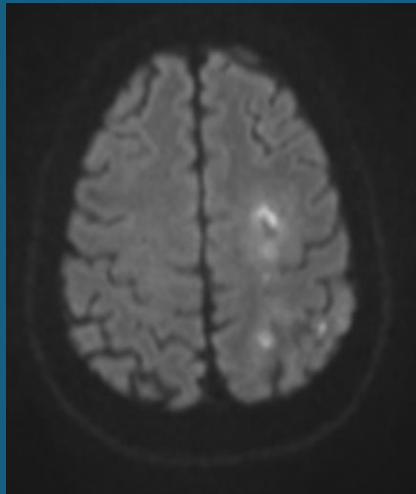


Vignette clinique 5

Hémiplégie droite et aphasie au Burkina Faso fin 2015

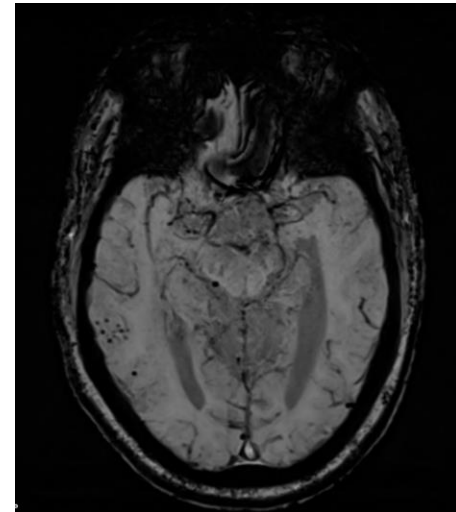
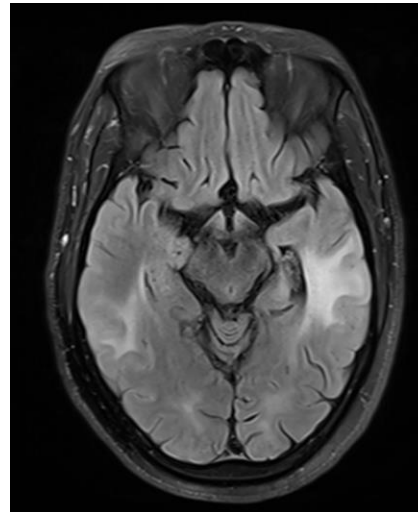
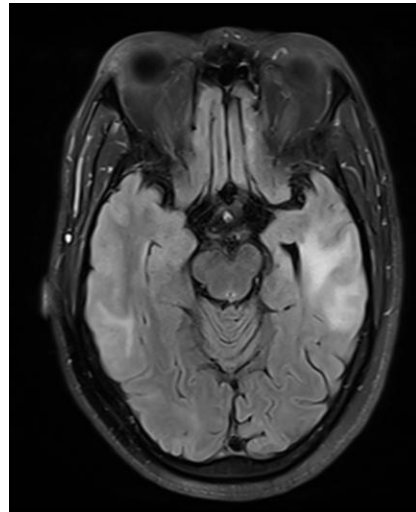
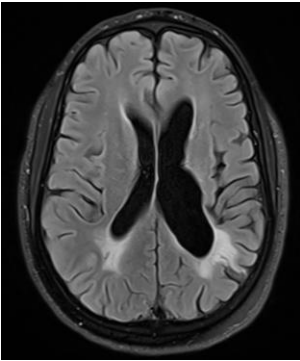
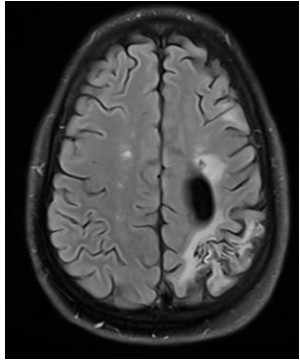
IRM janvier 2016 : AVC ischémique carotidien G (aphasie, hémiplégie droite)

Récupération motrice totale, garde des troubles du langage





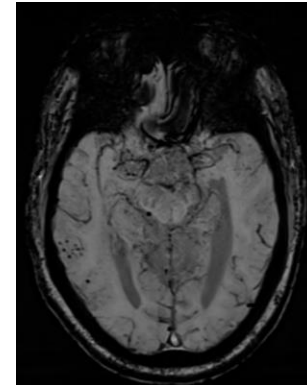
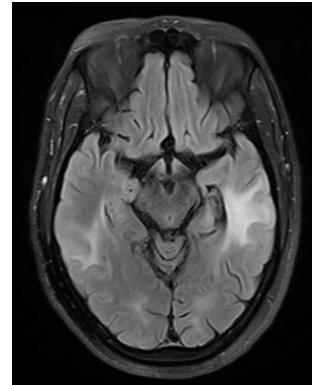
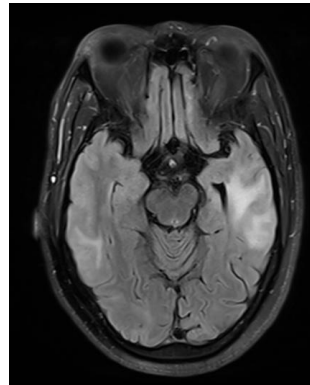
• Troubles mnésiques 1 an plus tard



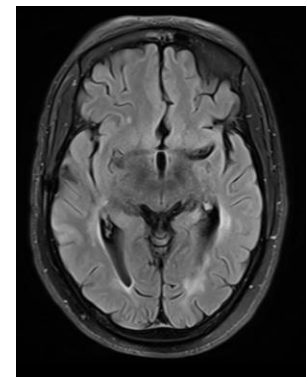
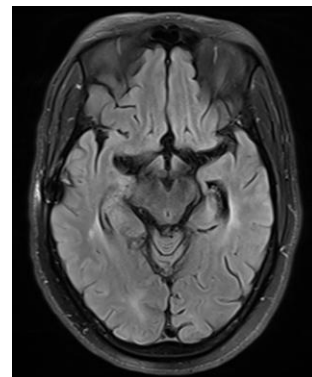
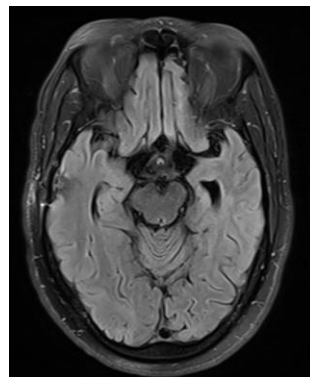


- AAC inflammatoire par la biopsie cérébrale. Traitement CTC
- Retour état antérieur puis perdu de vue

Mars 2017



Fin avril 2017





L'étude STRIDE : les données modernes

1007 patients avec AVC (ischémique >> hémorragique)

Exclusion démence pré-AVC, illettrisme, évaluation clinique impossible, **aphasie sévère**

510 (50,4%) évalués par IRM dans la semaine de l'AVC

Nombre de démences incidentes (CDR \geq 1 + neurologue expert)

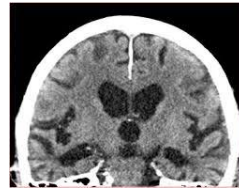
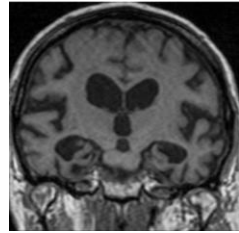
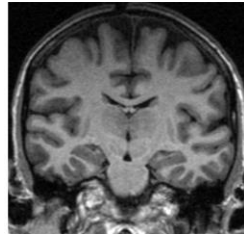
Précoces (3 à 6 mois)

Tardives (1 à 3 ans)

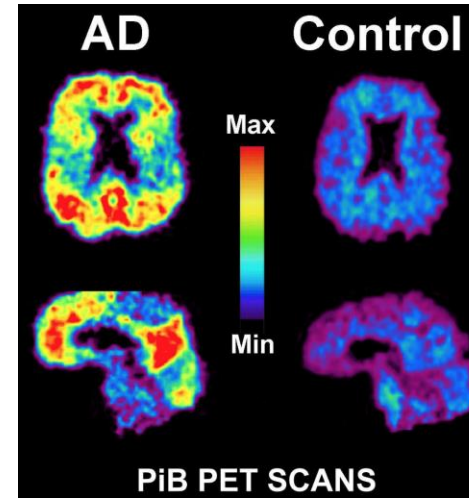


IRM (50,4%) ou scanner

Neurodégénération

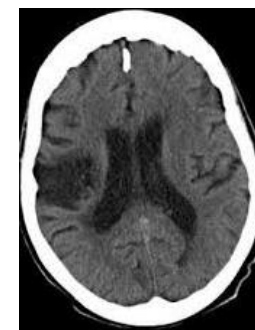
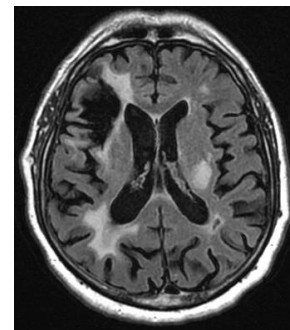
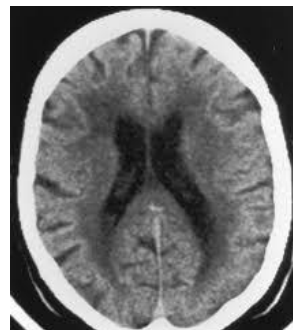
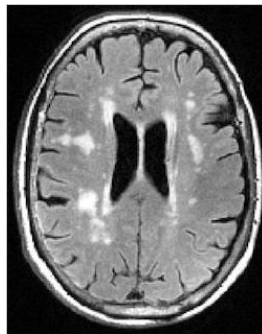


Atrophie temporale médiane



Rétention PIB (50 patients)

Charge vasculaire



« Hypersignaux SB »

Présence/nombre de
séquelles ischémiques

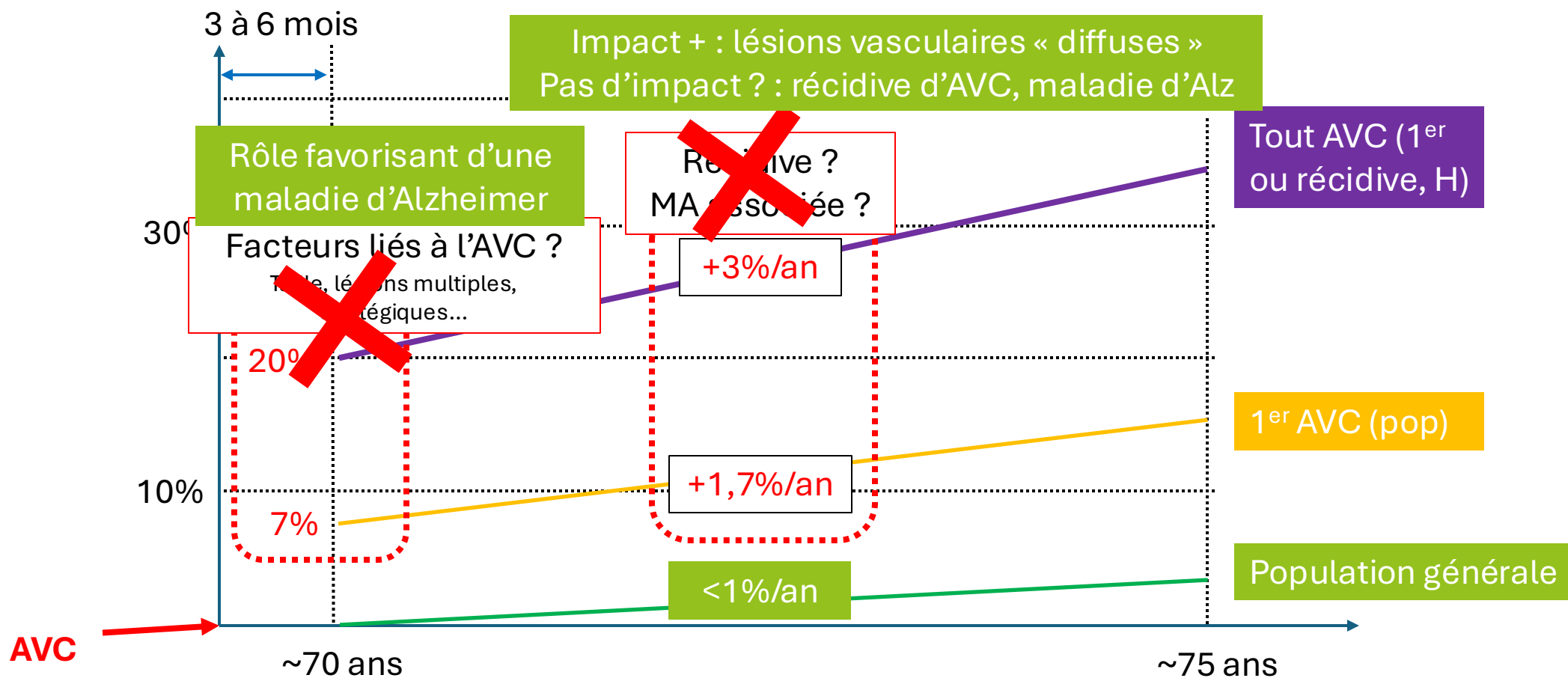


Facteurs associés à un TNC majeur incident post-AVC

	Précoce (3 à 6 mois)	Tardif (1 à 3 ans)
	88 patients (8,7%)	40 patients (4,4%)
Caractéristiques de l'AVC index	Pas d'impact du type (isch ou hém), du volume, du côté, ou de l'étiologie	
Récidive d'AVC	-	- (4 patients)
ATCD d'AVC avant l'AVC index	-	+
Facteurs cliniques	+ (âge et diabète)	+ (âge et diabète)
APOE E4	?	-
Atrophie temporale interne	+	-
PET-PIB	PIB+ 4*plus fréquents en cas de démence incidente (50 patients)	PIB+ chez 6/31 patients avec TNC m
Leucoaraïose ou hypersignaux	+	+
Séquelles ischémiques	-	+

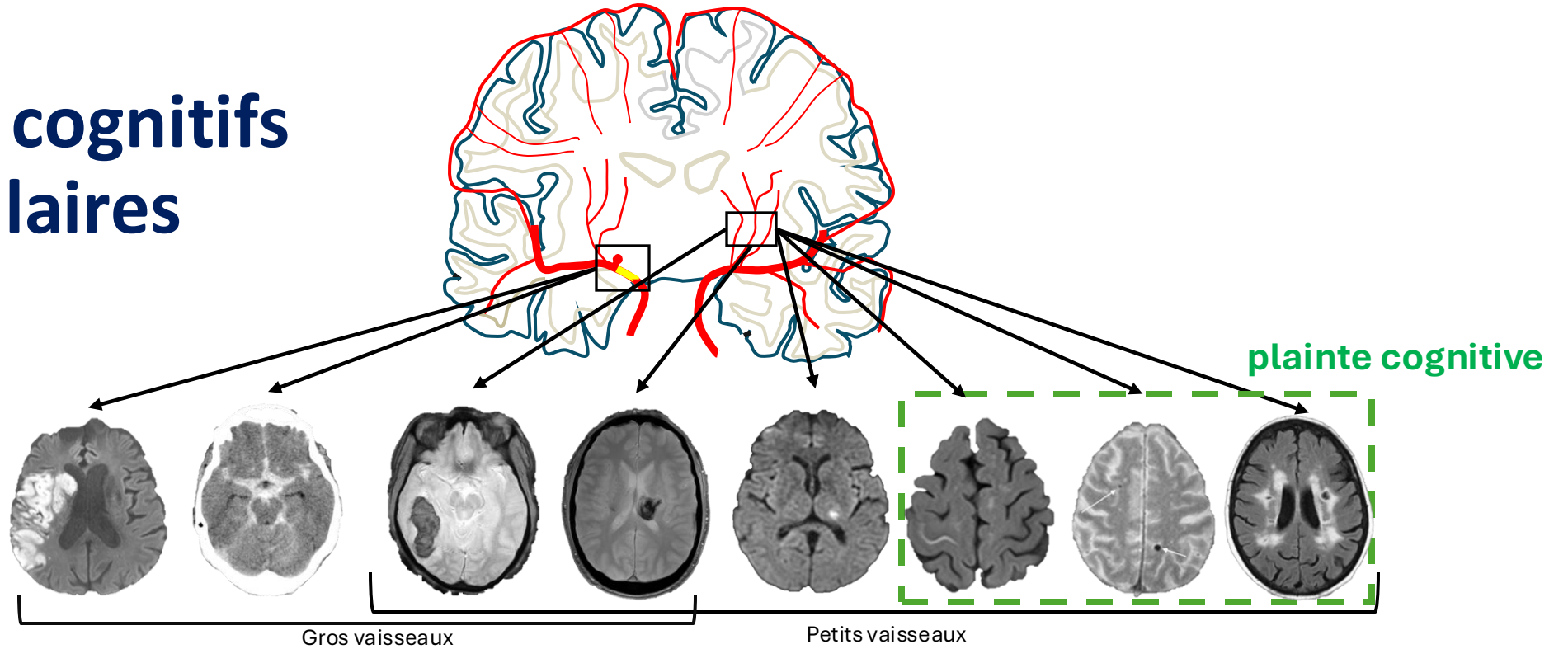


TNC majeur post-AVC





Troubles cognitifs vasculaires



Début aigu (AVC)

Séquelles

Lésion unique

Evolution chronique

Dégradation progressive





Maladies des petits vaisseaux cérébraux

> Affections touchant les vaisseaux **invisibles**
en imagerie (D<500µm)

> Deux étiologies principales, souvent associées :

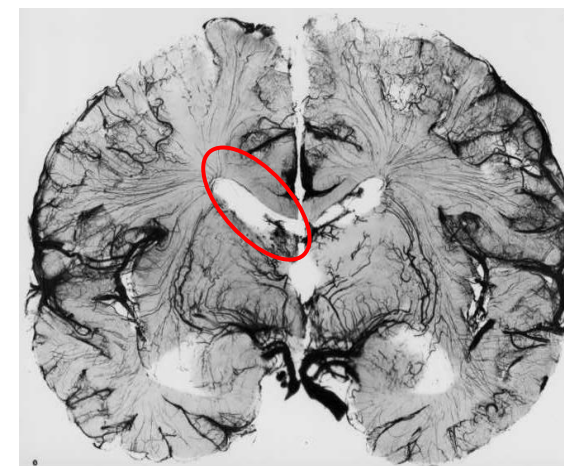
- artériolosclérose (âge et HTA)
- angiopathie amyloïde

> 25% des AVC

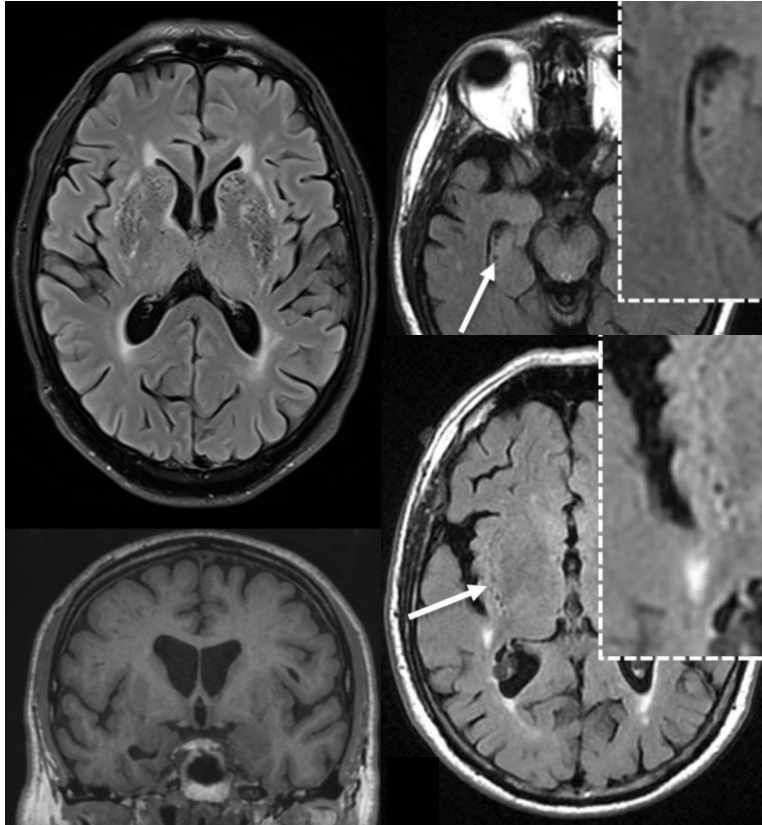
> 2^{ème} cause de TNC majeur

> 1^{ère} cause de handicap

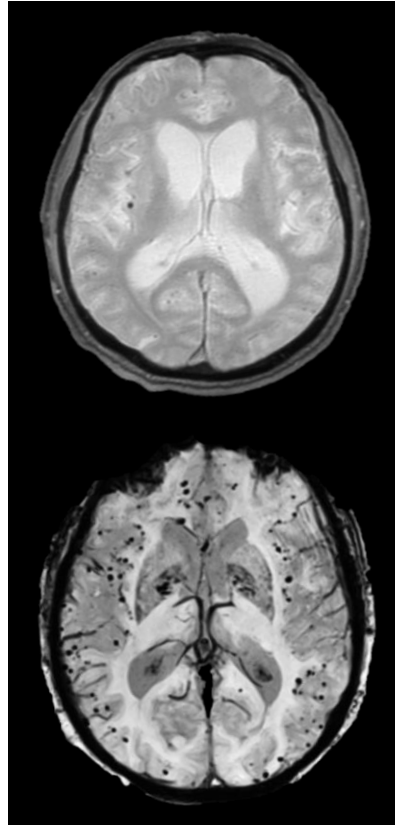
Post-mortem



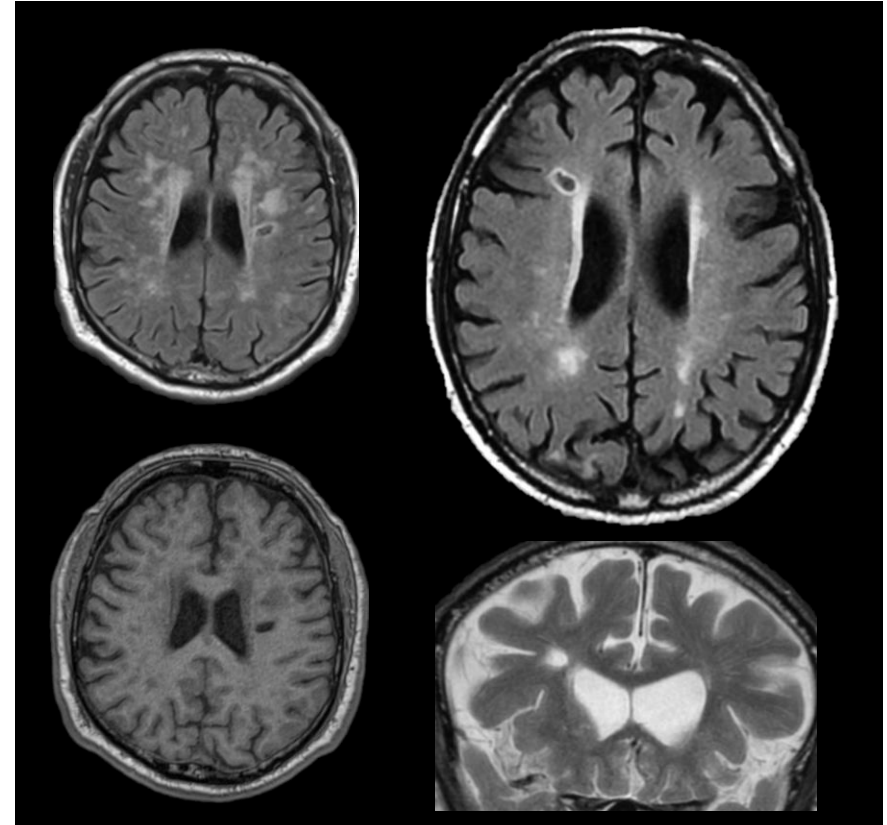
IRM in vivo



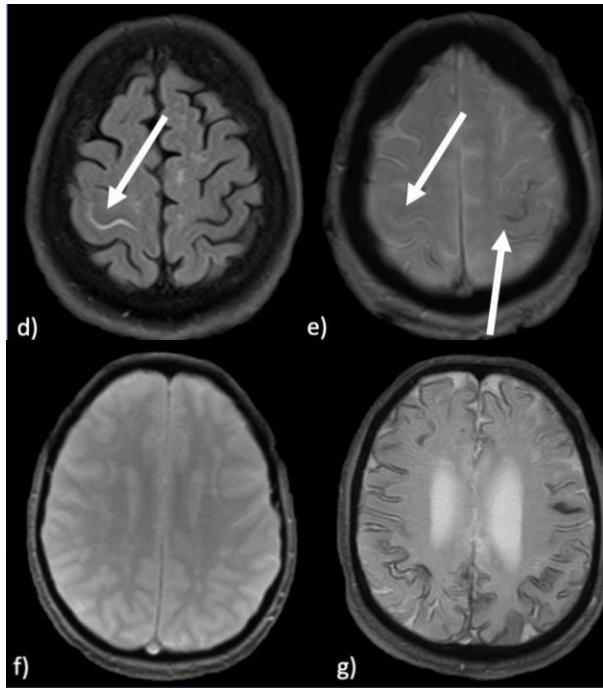
Espaces dilatés périvasculaires



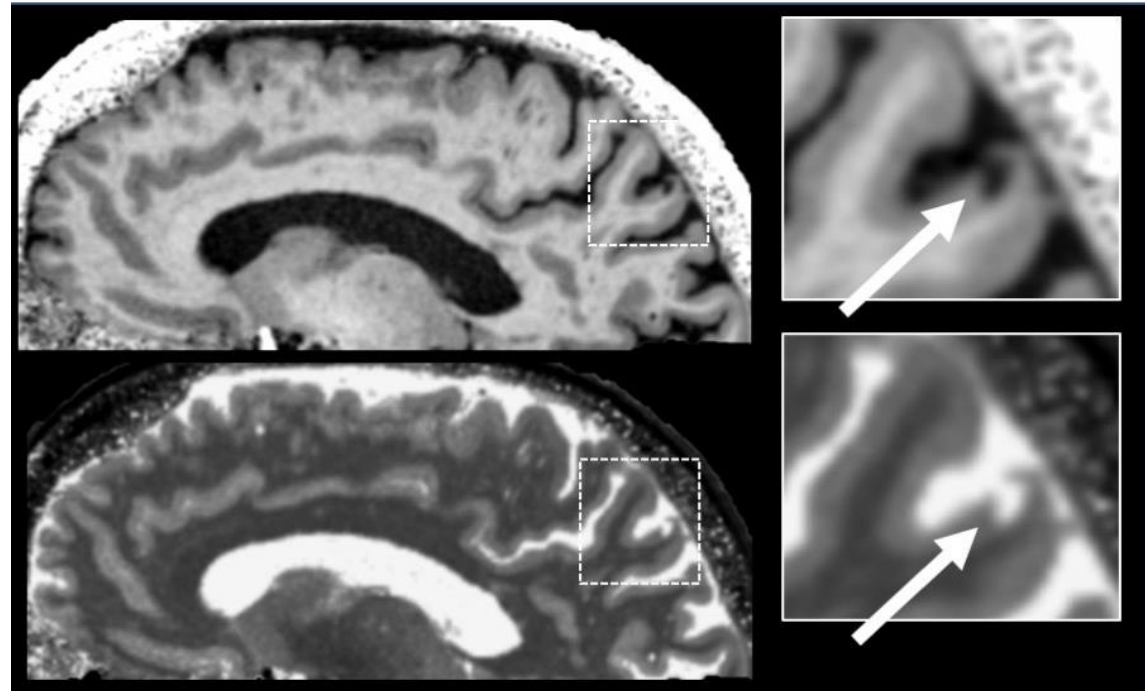
Microsaignements



Lacunes



Hémorragie corticale



Microinfarctus (MP2RAGE .8mm iso 7 Tesla)



“ QUAND LES VIEILLES
ARTÈRES S'EN MÊLENT



12 & 13
sept. 2024

PESSAC
Institut des Métiers
de la Santé



	Recent small subcortical infarct	Lacune	White matter hyperintensity	Perivascular space	Cerebral microbleed	Cortical superficial siderosis	Cortical cerebral microinfarct
Example image							
Schematic							
Usual diameter	≤20 mm	3-15 mm	Variable	≤2 mm	≤10 mm	Variable	<4 mm
DWI	↑	↔ (↓)	↔	↔	↔	↔	↔/↑ (acute)
FLAIR	↑	↓	↑	↓/↔	↔	↔	↑/↓
T2-weighted	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↑
T1-weighted	↓	↓	↔ (↓)	↓	↔	↔	↓
T2*-weighted	↔	↔	↑	↔	↓↓	↓↓	↔

↑ Increased signal ↓ Decreased signal ↔ Isointense signal

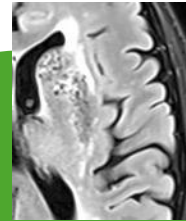


Une véritable épidémie...

■ **Chronique** « toute » IRM après 65 ans

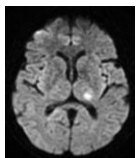
■ Raretés

- CADASIL (modèle pur)
- Inflammatoire
- Syndrome de Susac
- ...



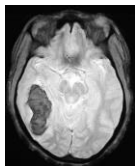
Espaces dilatés périvasculaires **100%**

■ Aiguë (AVC)



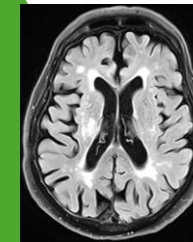
Petits infarctus
sous-corticaux
récents

90%

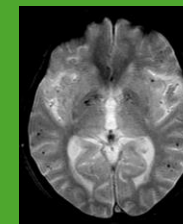


Hémorragie
parenchymateuse

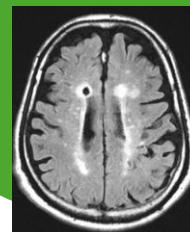
10%



Hypersignaux substance blanche
90 %



Microbleeds
5-60 %



Lacunes
25 %



Vignette clinique 6

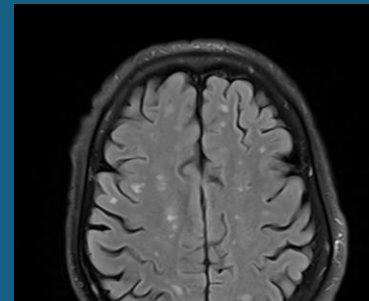
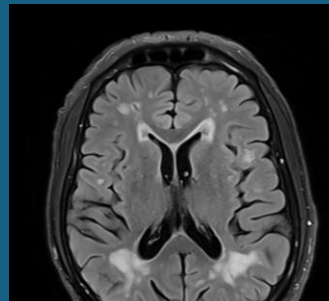
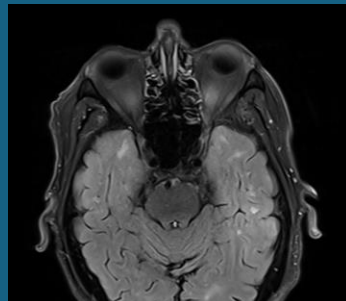
Mr L, 71 ans, comptable retraité

Evaluation systématique 3 mois après un arrêt cardio-respiratoire récupéré

Plainte cognitive depuis 2 ans (avant l'ACR), déjà 2 bilans

Stable sur 5 ans (la LEV s'étend) : MMSE 28/30, BREF 16/18, RL-RI parfait, fluences et IMT dans les normes

Le profil cognitif est-il compatible avec l'IRM ?



Le profil est tout à fait compatible, mais rien ne dit qu'il n'a pas autre chose. En revanche, si ce patient avait un TNC majeur, en aucun cas il ne pourrait être expliqué par l'IRM



L'importance du modèle CADASIL pour la compréhension des TNC vasculaires

La plus fréquente MPV monogénique, AD, *NOTCH3* (Chr 19)

Plusieurs centaines de familles en France (file active CERVCO > 500 patients)

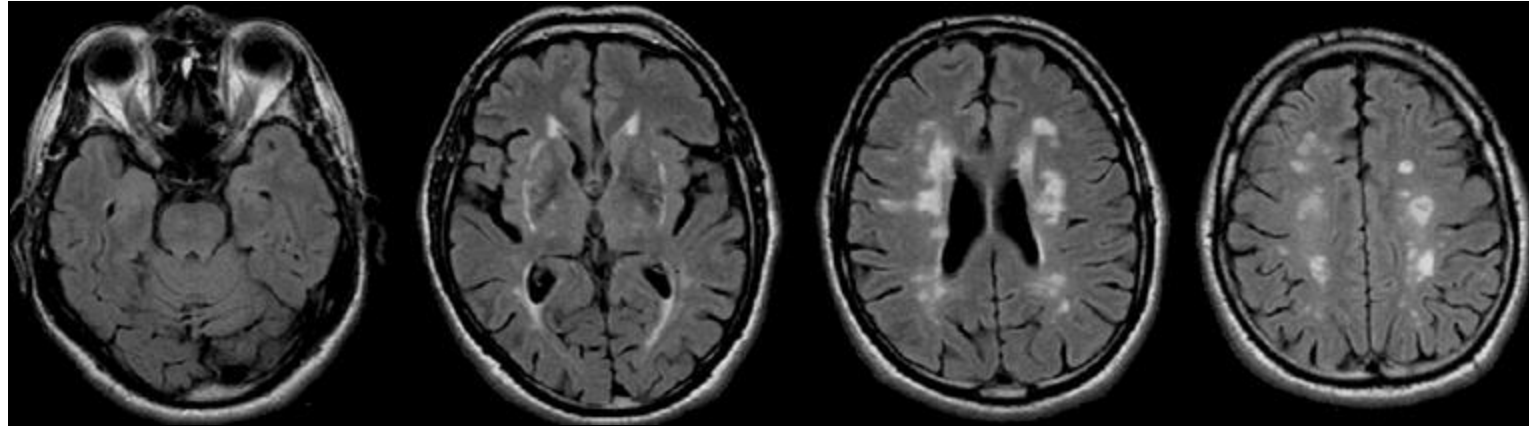
Phénotype clinico-radiologique très similaire aux MPV liés à l'âge et à l'HTA, **20 à 30 ans PLUS TOT**

=> un modèle unique pour l'étude des troubles cognitifs et comportementaux d'origine vasculaire, **indépendamment de l'âge, de ses comorbidités et d'affections neurodégénératives** associées

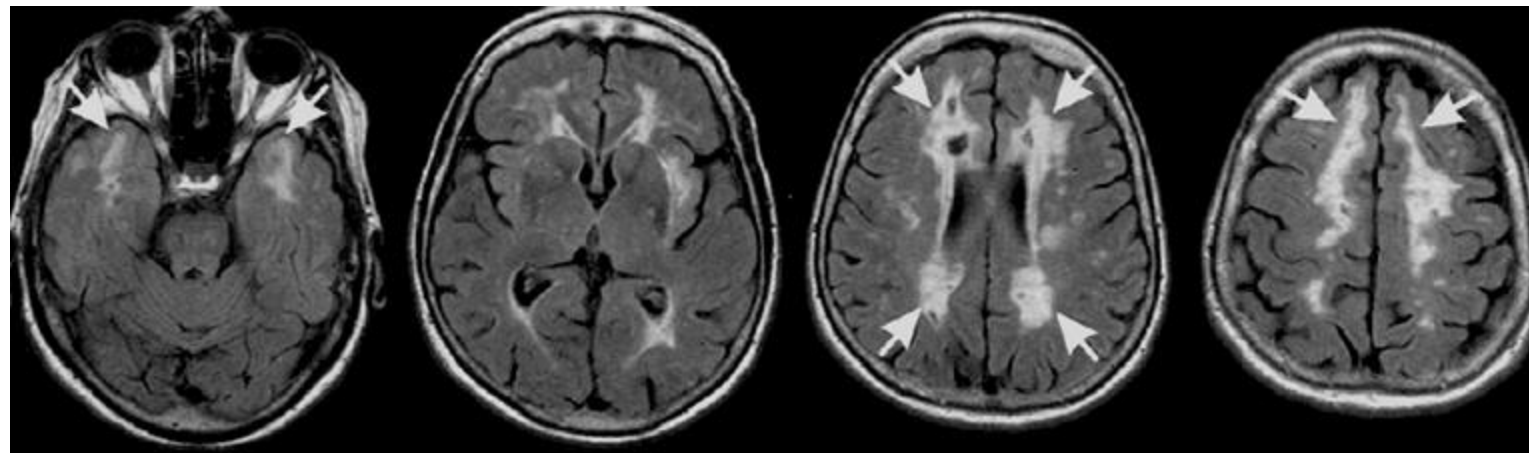


A quoi ça ressemble CADASIL ?

Maladie des
petits vx liée
à l'âge et l'HTA

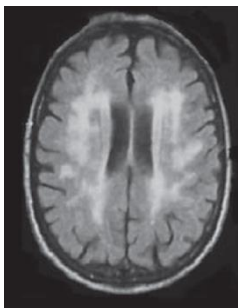
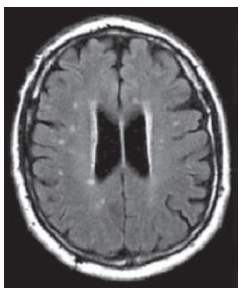


CADASIL





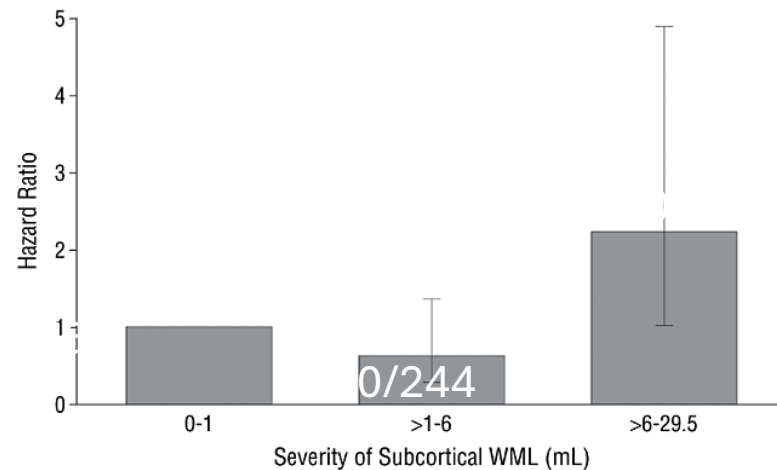
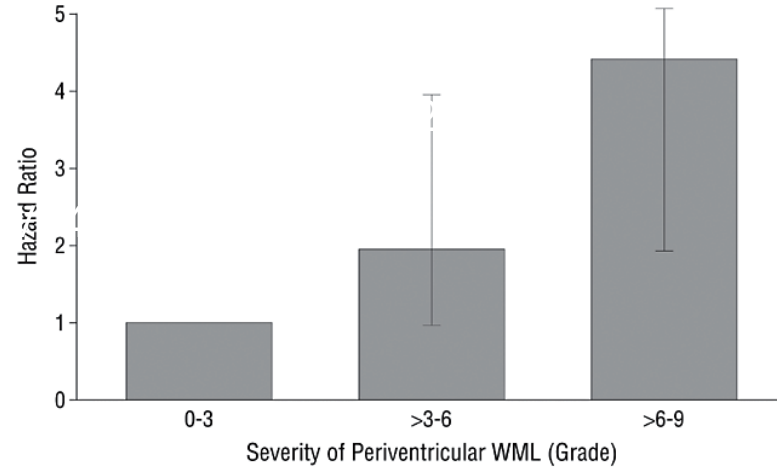
Ce qui est attribuable aux hypersignaux



Clinical correlates	MRI lesions (parameter)	Results	Reference No.	
Functional status	Baseline severe WMC	- Association with worse functional status	30	
		- Independent predictor of disability	31, 32	
Cognition	Baseline severe WMC	- Association with worse score on MMSE and ADAS	25	
		- Association with worse cognitive performances on global tests of cognition, executive functions, speed and motor control, attention, naming and visuoconstructional praxis	33	
		- Independent predictor of dementia and cognitive impairment	34	
		- Association with decrease in executive function score	35	
	Progression of WMC	- Association with decrease in executive function score	35	
	Number of lacunar infarcts	- Association with worse score on MMSE and ADAS	25	
	Location of lacunar infarcts	- Thalamus location associated with worse cognitive performances (MMSE and compound scores for speed and motor control, and executive functions)	36	
Motor performances	Number of new lacunes	- Association with deterioration in executive functions, speed and motor control	35	
		WMC location	- Deep WMC associated with depressive symptoms - Frontal and temporal regions associated with depressive symptoms	45 45
	Location of lacunar infarcts	- Association of basal ganglia lesions with depressive symptoms	46	
		Baseline severe WMC	- Association with worse motor performances	47
			- Association with falls and balance disturbances	48
WMC location	- Periventricular and deep frontal WMC associated with falls	48		
	- Deep frontal WMC associated with balance disturbances	48		
Urinary problems	Baseline severe WMC	- Association with urinary urgency	49	

SIVD = Small-vessel ischemic disease.

¹ Defined as severe WMC (Fazekas scale grade 3) plus at least 1 lacune or moderate WMC (Fazekas scale grade 2) plus >5 lacunes.



The Rotteram study : risque de TNC majeur

5 572 personnes-années de suivi (5,2 ans en moyenne/sujet)

RR: 1.50 (95% CI, 1.04-2.16) après
ajustement pour AVC et exclusion
des patients ayant un MMS <25 à
l'inclusion

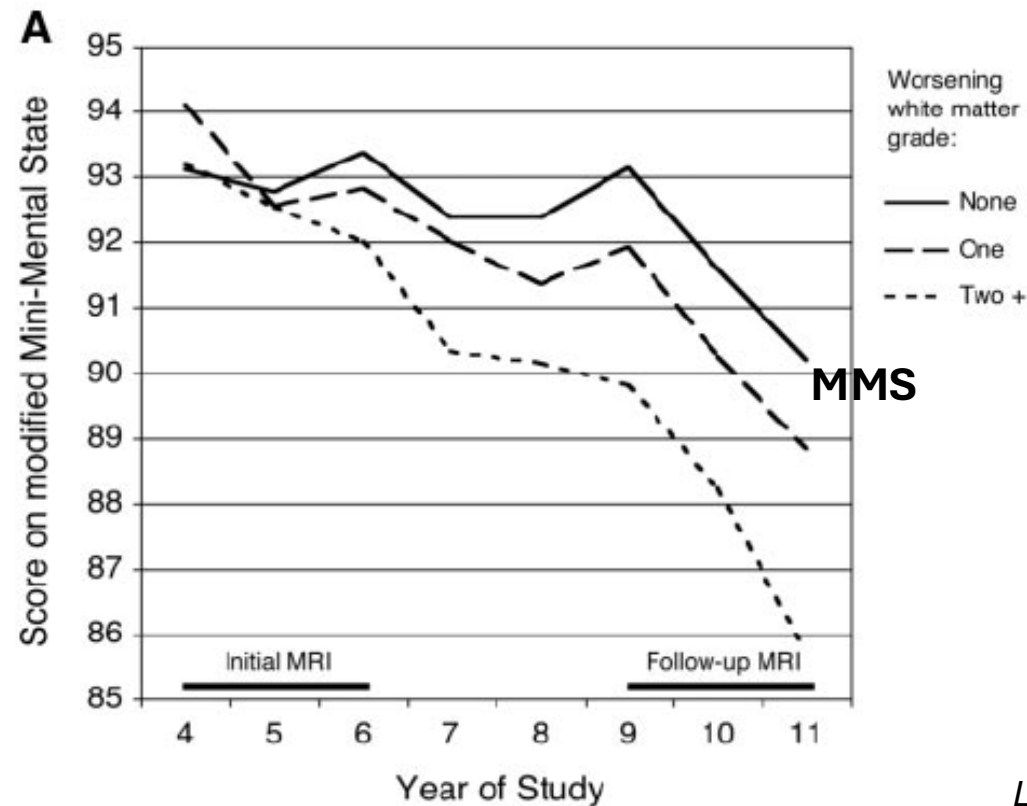
Pas d'ajustement pour les lacunes

Prins et al, Arch Neurol. 2004;61:1531-1534



CVH study, HSB grade 0 à 9

- Progression des HSB : none = 1381, 1 grade = 458, ≥ 2 grades = 80
- Significatif y compris après ajustements (dont lacunes)

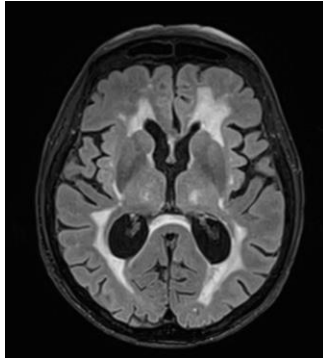




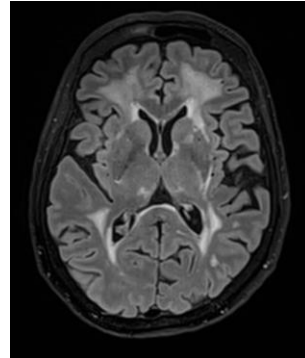
Ce que nous a appris CADASIL

Pas de lacune => pas de TNC majeur

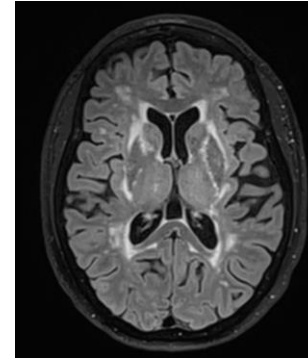
Femme 87 ans



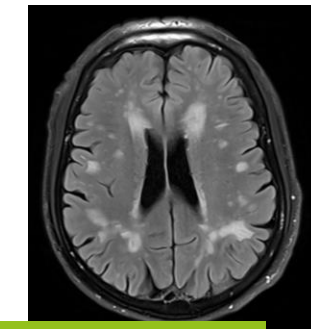
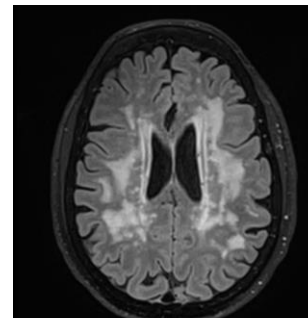
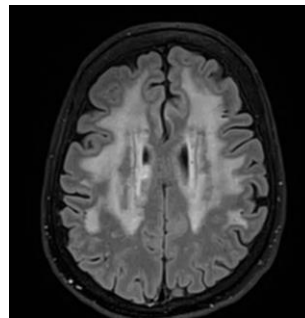
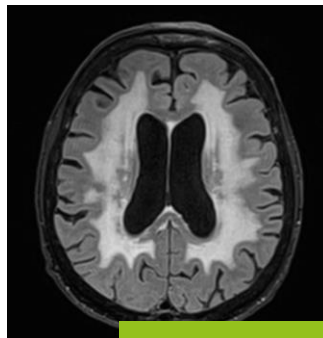
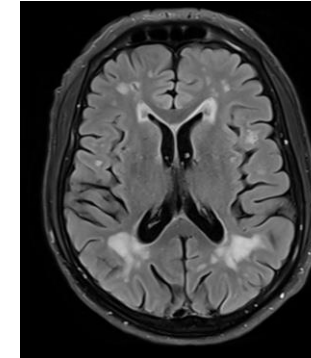
Femme 67 ans



Femme 76 ans



Homme 71 ans



Aucun de ces patients (qui n'ont pas CADASIL) n'a de TNC Majeur



Comment l'expliquer ?

Substrat anatomique **très varié**

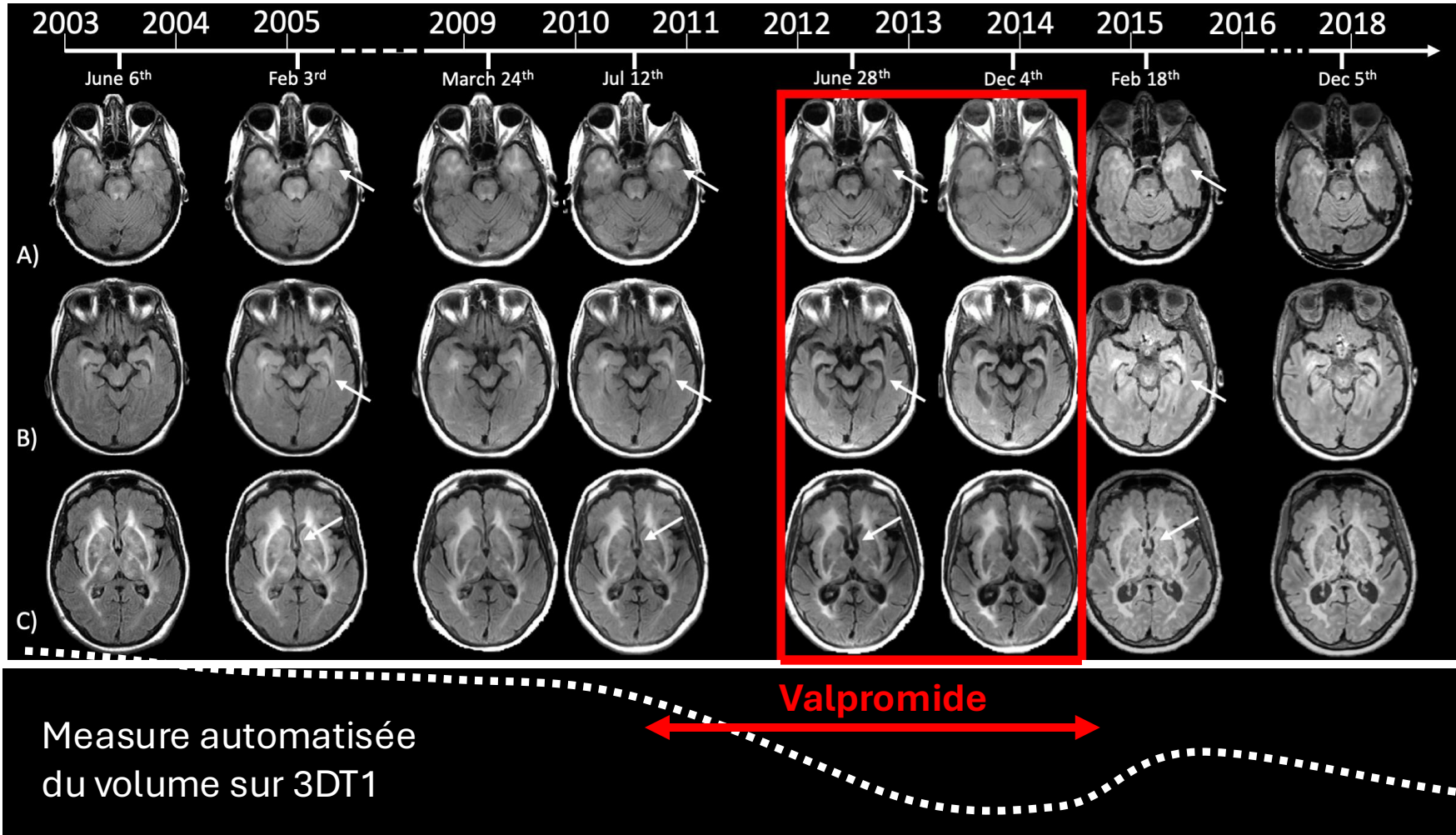
- Raréfaction myélinique
- Ischémie incomplète
- Microinfarctus
- Dégénérescence secondaire
- Espaces périvasculaires dilatés
- Modifications de la contenance en eau...



Même à l'extérieur des hypersignaux, **la substance blanche d'apparence normale est hétérogène.**



Un exemple parmi d'autres...



Patiente
CADASIL
suivie 15 ans



Ce qui est attribuable aux lacunes

Table 3. Association between the Presence of Silent Brain Infarcts on Magnetic Resonance Imaging in 1995–1996 and Subsequent Cognitive Decline.*

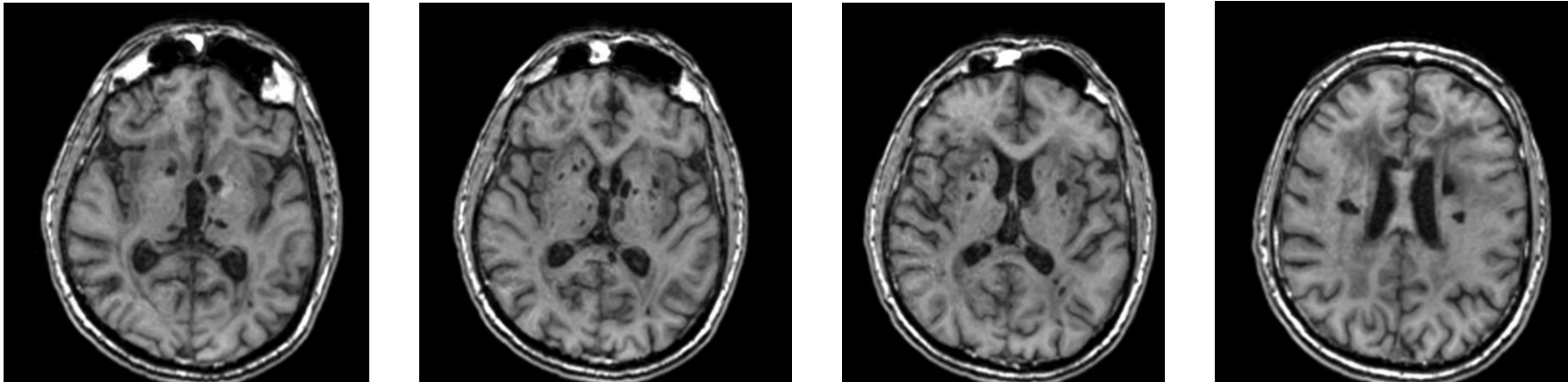
Variable	Silent Brain Infarcts		
	All	Thalamic	Nonthalamic
	<i>decline in z score (95% CI)</i>		
Memory performance	-0.01 (-0.16 to 0.15)	-0.50 (-0.87 to -0.13)	0.06 (-0.10 to 0.23)
Psychomotor speed	-0.19 (-0.34 to -0.04)	-0.11 (-0.36 to 0.13)	-0.20 (-0.36 to -0.05)
Global cognitive function	-0.15 (-0.27 to -0.02)	-0.28 (-0.50 to -0.06)	-0.13 (-0.26 to 0.001)

* Values are the mean differences in the z scores between follow-up and base line, with 95 percent confidence intervals (CIs) between those with and those without silent brain infarcts, adjusted for age, sex, level of education, and interval between neuropsychological tests. A positive value indicates an increase in the z score.



Ce que nous a appris CADASIL

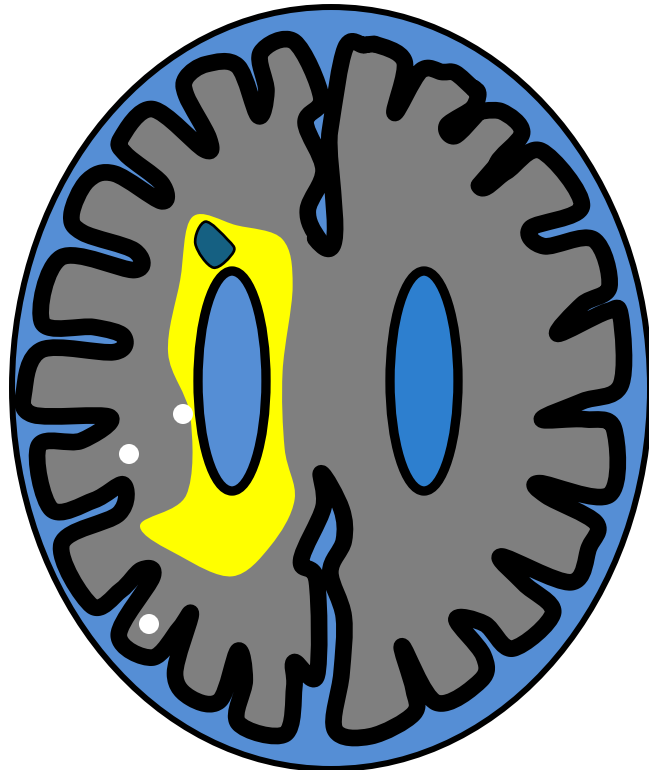
- (Lacune : substrat anatomique **constant et sévère (nécrose cavitaire)**)
- Les patients jeunes avec un TNC majeur ont des **charges lacunaires colossales**
- Un sujet âgé avec < 5 lacunes et un TNC majeur a probablement d'autres facteurs associés



Sur 73 patients CADASIL de moins de 50 ans de notre cohorte nationale évalués dans les 5 dernières années, 1 seul est dément (neuropsychologue) et il a **18 lacunes**



Une perception totalement biaisée des troubles cognitifs vasculaires



1. Vasculaire visible en IRM



2. Vasculaire invisible en IRM
(microinfarctus, lésions de la
SB d'apparence normale...)



3. Non vasculaires invisibles en IRM
(MA..., SAOS, OH, iatrogénie...)



Conclusion

Chez le sujet âgé, les troubles cognitifs vasculaires sont la **cause la plus fréquente de trouble cognitif mineur.**

Chez les patients ayant un TCN majeur, **la part attribuée aux lésions vasculaires visibles est souvent surestimée.**

Même chez le sujet âgé, une origine vasculaire pure d'un TCN majeur **implique la présence de lésions très étendues impliquant de multiples lacunes.**

Merci de votre attention !

eric.jouvent@aphp.fr