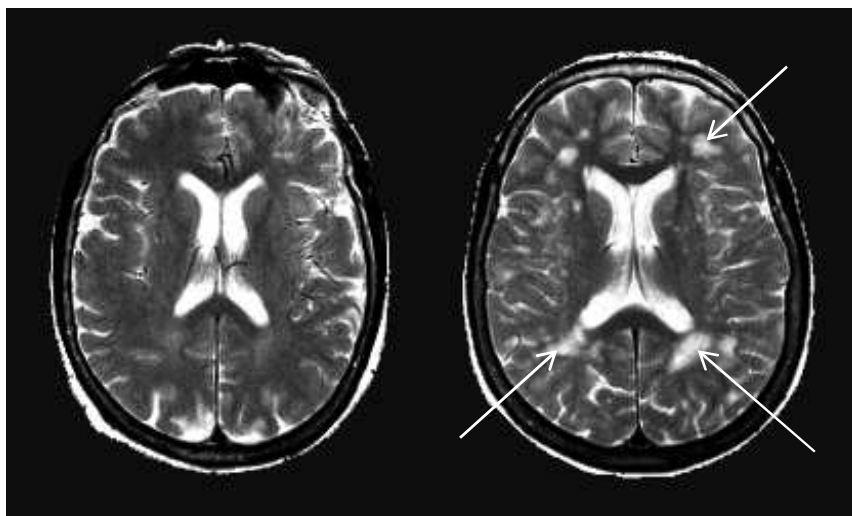


L'atteinte des microvaisseaux cérébraux: une cause fréquente et méconnue de vieillissement cérébral précoce

Dr Christophe Tzourio, Directeur Inserm U708



Examens IRM de deux personnes de même âge.

A gauche on ne voit pas de lésion détectable. A droite on visualise de nombreuses lésions en hypersignal (flèches) autour des ventricules et dans la substance blanche profonde.

L'atteinte des microvaisseaux cérébraux : un sujet émergent

- Découverte sur l'IRM cérébrale des personnes âgées de différents types de lésions: principalement hypersignaux de la substance blanche (HSB) et infarctus silencieux.
- Très grande fréquence de ces lésions (presque toutes les personnes au-delà de 65 ans) mais sévérité variable : de quelques lésions disséminées à de larges plages dans la substance blanche.
- Ces lésions sont surtout plus fréquentes chez les sujets âgés, ceux ayant une HTA, un diabète. Les HSB ont donc les mêmes facteurs de risque vasculaire que les AVC.

Des lésions dites asymptomatiques mais aux conséquences majeures

- Les HSB augmentent le risque de dépression chez les personnes âgées.^a
- Ils sont associés à de moins bonnes performances motrices.^b
- Ils sont associés de façon spécifique à une augmentation du risque de survenue d'un AVC.^c
- Ils augmentent le risque de démence, y compris chez les personnes ayant fait un AVC.^d

↳ AU TOTAL ces lésions participent à un vieillissement accéléré du cerveau.

^a O Godin, C Dufouil, P Maillard, N Delcroix, B Mazoyer, F Crivello, A Alperovitch, C Tzourio. White matter lesions as a predictor of depression in the elderly. The 3C-Dijon study. **Biol Psychiatry** 2008;63(7):663-9.

^b A. Soumaré, A. Elbaz, P. Maillard, F. Crivello, B. Tavernier, C. Dufouil, B. Mazoyer, C. Tzourio. White matter hyperintensities volume and motor performances in the elderly. **Ann Neurol** 2009;65(6):706-15.

^c J-F Buyck, C Dufouil, P Ducimetière, A Alperovitch, M-G Bousser, T Kurth, C Tzourio. Cerebral white matter lesions are associated with the risk of stroke but not with other vascular events. The 3C-Dijon Study. **Stroke** 2009;40:2327-2331.

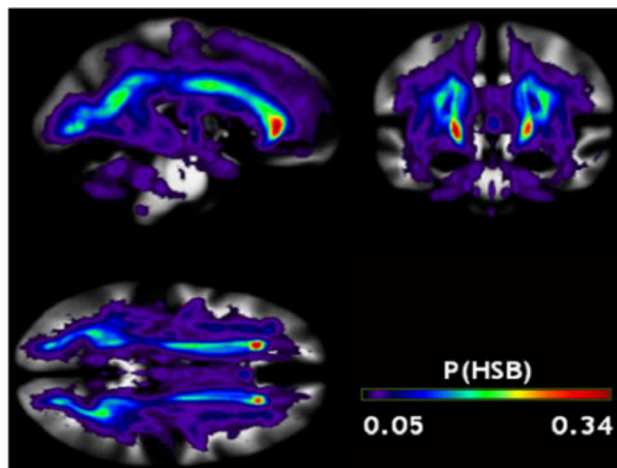
^d C Dufouil, O Godin, J Chalmers, O Coskun, S MacMahon, N Tzourio-Mazoyer, MG Bousser, C Anderson, B Mazoyer, C Tzourio. Severe cerebral white matter hyperintensities predict severe cognitive decline in patients with cerebrovascular disease history. **Stroke** 2009;40(6):2219-21.

Des perspectives nouvelles dans la recherche sur les démences et la maladie d'Alzheimer

- On sait maintenant que les facteurs vasculaires augmentent le risque de démence et de maladie d'Alzheimer en particulier. Les HSB seraient un marqueur de ce risque.^a
- Ces découvertes ouvrent sur la question de la prévention de la maladie d'Alzheimer : le contrôle d'une HTA, d'un diabète, permettrait de limiter l'extension de cette atteinte microvasculaire et le déclin cognitif associé, donc le risque d'entrer dans le stade de démence clinique.

Comment les mesurer?

- Collaboration continue depuis plus de 10 ans entre épidémiologistes (U708) et spécialistes de l'analyse d'image, centre Cyceron (Caen) pour traiter ces grandes bases de données IRM et mettre au point un algorithme validé de détection automatique des HSB.^b
- Deux études en population : EVA (840 IRM) et 3C (1940 IRM avec 2ème IRM après 4 ans de suivi pour 1600 participants) et un essai thérapeutique (PROGRESS)^c = la plus grande base de données IRM au monde.



Carte de probabilité des hypersignaux (étude EVA)

Comment diminuer leur impact? La piste de l'abaissement de la pression artérielle

- Le suivi de l'étude de cohorte 3C a mis en évidence la très grande corrélation entre la pression artérielle et ses changements et l'évolution des HSB^d. Mais la preuve qu'un abaissement de la pression artérielle permettrait de limiter l'évolution des HSB ne peut venir que d'un essai thérapeutique randomisé contre placebo.
- C'est pourquoi nous avons mis en place l'essai thérapeutique ALBA (ALiskiren for Brain Aging, C Tzourio PI). Le financement de cet essai vient d'un partenariat public-privé (Ministère de la Santé, Laboratoire Novartis France) mis en place dans le cadre du Plan Alzheimer. Le recrutement débutera en 2011 et les premiers résultats sont attendus en 2015.

^a A Viswanathan, W Rocca, C Tzourio. Vascular Risk Factors and Dementia: how to move forward? **Neurology** 2009;72:368–374

^b P Maillard, N Delcroix, F Crivello, C Dufouil, S Gicquel, M Joliot, N Tzourio-Mazoyer, A Alperovitch, C Tzourio, B Mazoyer. An automated procedure for the assessment of white matter hyperintensities on multispectral MRI and its between-centre reproducibility based on two large community databases. **Neuroradiology** 2008;50(1):31-42.

^c C Dufouil, J Chalmers, O Costum, M-G Bousser, P Guillon, S MacMahon, B Mazoyer, B Neal, M Woodward, N Tzourio-Mazoyer, C Tzourio. White matter hyperintensities in a blood pressure lowering trial. The PROGRESS MRI study. **Circulation** 2005;112:1644-1650.

^d O Godin, C Tzourio, P Maillard, A Alperovitch, B Mazoyer, C Dufouil. Antihypertensive treatment and change in blood pressure influence the progression of white matter lesions volumes. The 3C-Dijon MRI Study. **Circulation** 2010 (in press)

Quelques éléments de résumé

- ▶ **Un objet relativement nouveau** : la plupart des personnes ignorent cette atteinte des microvaisseaux cérébraux, se développant à bas bruit mais cependant très délétère et réalisant un véritable vieillissement accéléré du cerveau.
- ▶ **Une possibilité de prévention de la maladie d'Alzheimer** : les traitements existants de la maladie d'Alzheimer sont uniquement symptomatiques et tous les essais récents de nouvelles molécules se sont soldés par des échecs. Dans ce contexte sombre, ces données sur les lésions microvasculaires font naître l'espoir d'une prévention de la maladie d'Alzheimer.
- ▶ **Des chercheurs Français ayant un rôle leader sur ce sujet**. Depuis maintenant plus de 10 ans nous avons mis en place plusieurs études, dont une cohorte de grande ampleur, l'étude 3C, et publié de nombreux résultats importants dans ce domaine (voir liste de publications ci-dessous). Dans le cadre d'une collaboration Inserm/CNRS/CEA nous avons constitué la plus grande base de données IRM au monde et développé et validé un algorithme de détection automatique des HSB.
- ▶ **La mise en place en 2011 d'un essai thérapeutique sur la prévention de l'atteinte des microvaisseaux cérébraux**. L'essai ALBA est développé dans le cadre d'un important partenariat public-privé rendu possible grâce au plan Alzheimer. Cet essai, unique au monde et donc très attendu par la communauté scientifique internationale, sera le premier essai thérapeutique intégralement basé sur l'IRM cérébrale et visant à la prévention du déclin cognitif par limitation des lésions cérébrales vasculaires.
- ▶ **Une démarche multidisciplinaire et cohérente dans le temps**. La démarche – première observation sur une étude épidémiologique de taille modeste (EVA) puis confirmation et quantification des résultats sur une étude de cohorte de grande taille (3C) puis mise en place d'un essai thérapeutique (ALBA) – est représentative d'une démarche d'épidémiologie translationnelle. Il s'agit également d'un exemple d'épidémiologie 'moderne' associant divers domaines de la recherche, y compris plus fondamentale (ici l'imagerie cérébrale), pour faire avancer des grandes problématiques de santé publique.

Principales publications du groupe sur l'atteinte des microvaisseaux cérébraux

1. Verpillat P, Alperovitch A, Cambien F, Besançon V, Desal L, C Tzourio. Aldosterone synthase (CYP11B2) gene and cerebral white matter hyperintensities. **Neurology** 2001;56:673-675.
2. C Tzourio, Lévy C, Dufouil C, Touboul PJ, Ducimetière P, Alperovitch A. Cerebral blood flow velocity and risk of white matter hyperintensities. **Ann Neurol** 2001;49:411-414.
3. Dufouil C, de Kersaint-Gilly A, Besançon V, Lévy C, Auffray E, Brunnereau L, Alperovitch A, C Tzourio. A longitudinal analysis of the relationship between blood pressure and cerebral white matter hyperintensities in the EVA study. **Neurology** 2001;56:921-926.
4. Pico F, Dufouil C, Lévy C, Besançon V, de Kersaint-Gilly A, Bonithon-Kopp C, Ducimetière P, C Tzourio, Alperovitch A. Carotid Atherosclerosis and Cerebral White Matter Hyperintensities in Elderly Individuals. The MRI-EVA Study. **Cerebrovasc Dis** 2002;14(2):109-15.
5. Dufouil C, Alperovitch A, Ducros V, C Tzourio. Homocysteine, white matter hyperintensities, and cognition in healthy elderly people. **Ann Neurol** 2003; 53(2):214-21.

6. Dufouil C, Alperovitch A, C Tzourio. Influence of education on the relationship between white matter lesions and cognition. **Neurology** **2003**; 60: 831-836.
7. H Lemaître, F Crivello, C Dufouil, N Tzourio-Mazoyer, C Tzourio, A Alperovitch, B Mazoyer. Cortical atrophy and ApoE polymorphism: a voxel-based morphometric study of 750 elderly subjects. **Neuroimage** **2005**;24:1205-1213.
8. H Lemaître, F Crivello, C Dufouil, N Tzourio-Mazoyer, A Alperovitch, C Tzourio, B Mazoyer. Age- and sex-related effects on the neuroanatomy of healthy elderly. **Neuroimage** **2005**;26(3):900-11
9. C Dufouil, J Chalmers, O Costum, M-G Bousser, P Guillon, S MacMahon, B Mazoyer, B Neal, M Woodward, N Tzourio-Mazoyer, C Tzourio. White matter hyperintensities in a blood pressure lowering trial. The PROGRESS MRI study. **Circulation** **2005**;112:1644-1650.
10. C Tzourio. Hypertension, cognitive decline and dementia : an epidemiological perspective. **Dialogues Clin Neurosci** **2007**;9(1):61-70
11. O Godin, C Dufouil, P Maillard, N Delcroix, B Mazoyer, F Crivello, A Alperovitch, C Tzourio. White matter lesions as a predictor of depression in the elderly. The 3C-Dijon study. **Biol Psychiatry** **2008**;63(7):663-9.
12. P Maillard, N Delcroix, F Crivello, C Dufouil, S Gicquel, M Joliot, N Tzourio-Mazoyer, A Alperovitch, C Tzourio, B Mazoyer. An automated procedure for the assessment of white matter hyperintensities on multispectral MRI and its between-centre reproducibility based on two large community databases. **Neuroradiology** **2008**;50(1):31-42.
13. R Stewart, C Dufouil, O Godin, K Ritchie, P Maillard, N Delcroix, F Crivello, B Mazoyer, C Tzourio. Neuroimaging correlates of subjective memory deficits in a community population. **Neurology** **2008**;70(18):1601-1607.
14. A Viswanathan, W Rocca, C Tzourio. Vascular Risk Factors and Dementia: how to move forward? **Neurology** **2009**;72:368–374
15. A. Soumaré, A. Elbaz, P. Maillard, F. Crivello, B. Tavernier, C. Dufouil, B. Mazoyer, C. Tzourio. White matter hyperintensities volume and motor performances in the elderly. **Ann Neurol** **2009**;65(6):706-15.
16. C Dufouil, O Godin, J Chalmers, O Coskun, S MacMahon, N Tzourio-Mazoyer, MG Bousser, C Anderson, B Mazoyer, C Tzourio. Severe cerebral white matter hyperintensities predict severe cognitive decline in patients with cerebrovascular disease history. **Stroke** **2009**;40(6):2219-21.
17. J-F Buyck, C Dufouil, P Ducimetière, A Alperovitch, M-G Bousser, T Kurth, C Tzourio. Cerebral white matter lesions are associated with the risk of stroke but not with other vascular events. The 3C-Dijon Study. **Stroke** **2009**;40:2327-2331.
18. P Maillard, F Crivello, N Tzourio-Mazoyer, C Tzourio, B Mazoyer. Longitudinal follow-up of individual white matter hyperintensities in a large cohort of healthy elderly. **Neuroradiology** **2009**;5:209-20.
19. O Godin, P Maillard, F Crivello, A Alperovitch, B Mazoyer, C Tzourio, C Dufouil. Association of white-matter lesions with brain atrophy markers: the three-city Dijon MRI study. **Cerebrovasc Dis** **2009**;28(2):177-84.
20. T Kurth, C Tzourio. Migraine and infarct-like lesions: an observation, not a disease. **JAMA** **2009**;301(24):2594-5.
21. O Godin, C Tzourio, P Maillard, A Alperovitch, B Mazoyer, C Dufouil. Apolipoprotein E genotype is related to progression of White Matter Lesions load. **Stroke** **2009**;40(10):3186-90.
22. F Crivello, H Lemaître, C Dufouil, B Grassiot, N Delcroix, N Tzourio-Mazoyer, C Tzourio, B Mazoyer. Effects of ApoE-ε 4 allele load and age on the rates of grey matter and hippocampal volumes loss in a longitudinal cohort of 1,186 healthy elderly persons. **Neuroimage** **2010** Jan 6. [ahead of print]
23. S DeBette, J C. Bis, M Fornage, H Schmidt, MA Ikram, S Sigurdsson, G Heiss, M Struchalin, AV Smith, Ad van der Lugt, C DeCarli, T Lumley, DS. Knopman, C Enzinger, G Eiriksdottir, PJ. Koudstaal, AL. DeStefano, BM. Psaty, C Dufouil, DJ. Catellier, F Fazekas, T Aspelund, YS. Aulchenko, A Beiser, J I. Rotter, C Tzourio, DK. Shibata, M Tscherner, T B. Harris, F Rivadeneira, D. Atwood, K Rice, RF. Gottesman, MA. van Buchem, AG. Uitterlinden, M Kelly-Hayes, M Cushman, Y Zhu, E Boerwinkle, V Gudnason, A Hofman, JR. Romero, O Lopez, CM. van Duijn, R Au, SR. Heckbert, PA. Wolf, T H. Mosley, S Seshadri, MMB Breteler, R Schmidt, LJ Launer, WT Longstreth Jr. Genome-Wide Association Studies of MRI-Defined Brain Infarcts. Meta-Analysis From the CHARGE Consortium. **Stroke** **2010**;41(2):210-7

24. O Godin, C Tzourio, O Rouaud, Y Zhu, P Maillard, F Pasquier, F Crivello, A Alperovitch, B Mazoyer, C Dufouil. Joint effect of white matter lesions and hippocampal volumes on severity of cognitive decline. The 3C-Dijon MRI Study. **J Alzheimer Dis** 2010 Feb 17. [Epub ahead of print]
25. Yi-Cheng Zhu, C Tzourio, A Soumaré, B Mazoyer, C Dufouil, H Chabriat. Severity of dilated Virchow-Robin spaces is associated with age, blood pressure and MRI markers of small vessel disease: a population-based study. **Stroke** 2010 (in press)
26. Yi-Cheng Zhu, C Dufouil, A Soumaré, B Mazoyer, H Chabriat, C Tzourio. High degree of dilated Virchow-Robin Spaces on MRI is associated with increased risk of dementia. **J Alzheimer Dis** 2010 (in press)
27. Yi-Cheng Zhu, C Dufouil, B Mazoyer, D Krause, F Ricolfi, C Tzourio, H Chabriat. Prevalence and location of dilated perivascular spaces in elderly people: a population based 3D MRI study. **AJNR** 2010 (in press)
28. T Kurth, S Mohamed, P Maillard, H Chabriat, B Mazoyer, MG Bousser, C Dufouil, C Tzourio. Headache, migraine, and structural brain lesion: the EVA MRI study. **BMJ** (in press)
29. O Godin, C Tzourio, P Maillard, A Alperovitch, B Mazoyer, C Dufouil. Antihypertensive treatment and change in blood pressure influence the progression of white matter lesions volumes. The 3C-Dijon MRI Study. **Circulation** (in press)
30. R Stewart, O Godin, F Crivello, P Maillard, B Mazoyer, C Tzourio, C Dufouil. Longitudinal neuroimaging correlates of subjective memory deficits in a 4-year prospective community study. **Brit J Psychiat** 2010 (in press)