



**HAL**  
open science

**Les facteurs de risque cardiovasculaire et leur relation avec les biomarqueurs neurodégénératifs et vasculaires chez les patients atteints de troubles cognitifs : une étude rétrospective sur 100 patients ayant bénéficié d'une ponction lombaire**

Irina Bulubas

► **To cite this version:**

Irina Bulubas. Les facteurs de risque cardiovasculaire et leur relation avec les biomarqueurs neurodégénératifs et vasculaires chez les patients atteints de troubles cognitifs : une étude rétrospective sur 100 patients ayant bénéficié d'une ponction lombaire. Médecine humaine et pathologie. 2020. hal-03806036

**HAL Id: hal-03806036**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03806036v1>**

Submitted on 7 Oct 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

---

UNIVERSITÉ DE LORRAINE  
Année 2020

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

**THÈSE**  
**pour obtenir le grade de**  
**DOCTEUR EN MÉDECINE**  
**Présentée et soutenue publiquement**  
**dans le cadre du troisième cycle de Gériatrie**  
**par**  
**Irina BULUBAS**  
**le 30 novembre 2020**

**LES FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE ET LEUR RELATION AVEC  
LES BIOMARQUEURS NEURODEGENERATIFS ET VASCULAIRES CHEZ LES  
PATIENTS ATTEINTS DE TROUBLES COGNITIFS :**  
**une étude rétrospective sur 100 patients ayant bénéficié d'une ponction lombaire**

Examineurs de la thèse :

Président du jury et Juge :

Mr le Professeur Athanase BENETOS

Juges :

Mme la Professeure C. PERRET- GUILLAUME

Mme la Professeure L. JOLY

Mme la Docteure A. KEARNEY-SCHWARTZ

Directrice de thèse

## LISTE DES PROFESSEURS



UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE



FACULTÉ de MÉDECINE  
NANCY

**Président de l'Université de Lorraine :**  
**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine :**  
**Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyenne :**  
**Pr Laure JOLY**

### **Asseseurs :**

*Premier cycle :* Dr Nicolas GAMBIER

*Deuxième cycle :* Pr Antoine KIMMOUN

*Troisième cycle :* Pr Laure JOLY

*Formation à la recherche :* Pr Nelly AGRINIER

*Relations Grande Région :* Pr Thomas FUCHS-BUDER

*CUESim :* Pr Stéphane ZUILY

*SIDES :* Dr Julien BROSEUS

*Vie Facultaire :* Dr Philippe GUERCI

*Etudiant :* Mme Audrey MOUGEL

### **Chargés de mission**

*Docimologie :* Dr Jacques JONAS

*Orthophonie :* Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

*PACES :* Pr Mathias POUSSEL

*Relations internationales :* Pr Jacques HUBERT

*Présidente du Conseil de la Pédagogie :* Pr Louise TYVAERT

*Président du Conseil Scientifique :* Pr Jean-Michel HASCOET

=====

### **DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

### **PROFESSEURS HONORAIRES**

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROS DIDIER - François GUILLEMIN - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Jean-Pierre KAHN - Gilles KARCHER - Michèle KESSLER - François KOHLER - Pierre LANDES - Pierre LASCOMBES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Thierry MAY - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT -

Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Jean-Luc SCHMUTZ - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER – Denis ZMIROU - Faïez ZANNAD

=====

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Henry COUDANE - Gilbert FAURE - Alain LE FAOU - Thierry MAY Patrick NETTER - Luc PICARD - François PLENAT - Paul VERT -Jean-Pierre VILLEMOT - Faiez ZANNAD

=====

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

*(Disciplines du Conseil National des Universités)*

### 42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

#### 2<sup>e</sup> sous-section : *(Histologie, embryologie et cytogénétique)*

Professeur Christo CHRISTOV

#### 3<sup>e</sup> sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur Guillaume GAUCHOTTE

### 43e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER - Professeur Antoine VERGER

#### 2<sup>e</sup> sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY - Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

### 44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

#### 1<sup>re</sup> sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur David MEYRE - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER - Professeur Abderrahim OUSSALAH

#### 2<sup>e</sup> sous-section : *(Physiologie)*

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL

#### 3<sup>e</sup> sous-section *(Biologie cellulaire)*

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

#### 4<sup>e</sup> sous-section : *(Nutrition)*

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

### 45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### 2<sup>e</sup> sous-section : *(Parasitologie et Mycologie)*

Professeure Marie MACHOUART

#### 3<sup>e</sup> sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*

Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

### 46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

#### 1<sup>re</sup> sous-section : *(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)*

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

#### 4<sup>e</sup> sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)*

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

#### **47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

##### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)**

Professeur Pierre FEUGIER

##### **2° sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)**

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Guillaume VOGIN

##### **3° sous-section : (*Immunologie*)**

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

##### **4° sous-section : (*Génétique*)**

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

#### **48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

##### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)**

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER

Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

##### **2° sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)**

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY - Professeur Antoine KIMMOUN

##### **3° sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)**

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

##### **4° sous-section : (*Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie*)**

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL

##### **5° sous-section : (*Médecine d'urgence*)**

Professeur Tahar CHOUIHED

#### **49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

##### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Neurologie*)**

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

##### **2° sous-section : (*Neurochirurgie*)**

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

##### **3° sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)**

Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

##### **4° sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)**

Professeur Bernard KABUTH

##### **5° sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)**

Professeur Jean PAYSANT

#### **50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

##### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Rhumatologie*)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

##### **2° sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)**

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

##### **3° sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)**

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN

##### **4° sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

#### **51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

##### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)**

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

##### **2° sous-section : (*Cardiologie*)**

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILIERE -  
Professeur Batic POPOVIC - Professeur Nicolas SADOUL

**3<sup>e</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

**4<sup>e</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

## **52<sup>e</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**2<sup>e</sup> sous-section : (Chirurgie viscérale et digestive)**

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

**3<sup>e</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

**4<sup>e</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

## **53<sup>e</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)**

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

**3<sup>e</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Professeur Jean-Marc BOIVIN - Professeur Paolo DI PATRIZIO

## **54<sup>e</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET -

Professeur Cyril SCHWEITZER

**2<sup>e</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>e</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4<sup>e</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

## **55<sup>e</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER - Professeure Cécile RUMEAU

**2<sup>e</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

**3<sup>e</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeure Muriel BRIX

=====

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

### **61<sup>e</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

### **64<sup>e</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

### **65<sup>e</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Professeure Céline HUSELSTEIN

## **66° Section : PHYSIOLOGIE**

Professeur Nguyen TRAN

=====

## **PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

### **53° Section, 3° sous-section : (*Médecine générale*)**

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

## **MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

### **42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

#### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Anatomie*)**

Docteur Bruno GRIGNON

#### **2° sous-section : (*Histologie, embryologie, et cytogénétique*)**

Docteure Isabelle KOSCINSKI

### **44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

#### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)**

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN - Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN

#### **2° sous-section : (*Physiologie*)**

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Jacques JONAS

### **45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

#### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)**

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

#### **2° sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)**

Docteure Anne DEBOURGOGNE

### **46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

#### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)**

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE  
Docteur Arnaud FLORENTIN - Docteur Jonathan EPSTEIN (stagiaire)

#### **2° sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)**

Docteure Isabelle THAON

### **47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

#### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)**

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI

#### **2° sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)**

Docteure Lina BOLOTINE

#### **3° sous-section : (*Immunologie*)**

Docteure Alice AARNINK

#### **4° sous-section : (*Génétique*)**

Docteure Céline BONNET - Docteure Mathilde RENAUD (stagiaire)

### **48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

#### **1° sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)**

Docteur Philippe GUERCI

#### **3° sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)**

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**2° sous-section :** (*Neurochirurgie*)

Docteur Fabien RECH

**3° sous-section :** (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Docteur Thomas SCHWITZER

**4° sous-section :** (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Docteur Fabienne ROUYER-LIGIER (stagiaire)

**50e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**4° sous-section :** (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3° sous-section :** (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

**4° sous-section :** (*Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire*)

Docteure Nicla SETTEMBRE

**52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1° sous-section :** (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Anthony LOPEZ

**54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1° sous-section :** (*Pédiatrie*)

Docteure Cécile POCHON (stagiaire)

**4° sous-section :** (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale*)

Docteure Eva FEIGERLOVA

**5° sous-section :** (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Mikaël AGOPIANTZ

**55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1° sous-section :** (*Oto-Rhino-Laryngologie*)

Docteur Patrice GALLET

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5° Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES**

Monsieur Vincent LHULLIER

**7° Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES**

Madame Christine DA SILVA-GENEST

**19° Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE**

Madame Joëlle KIVITS

**63° Section : GÉNIE ÉLECTRIQUE, ÉLECTRONIQUE, PHOTONIQUE ET SYSTÈMES**

Madame Pauline SOULET LEFEBVRE (stagiaire)

**64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

**65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Christophe NEMOS

## 69<sup>e</sup> Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

## MÂÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53<sup>e</sup> Section, 3<sup>e</sup> sous-section : (*Médecine générale*)

Docteur Cédric BERBE

=====

## DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)

*Brown University, Providence (U.S.A)*

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)

*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

*Research Institute for Mathematical Sciences de  
Kyoto (JAPON)*

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

*Université d'Helsinki (FINLANDE)*

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*

Professeur Daniel G. BICHET (2001)

*Université de Montréal (Canada)*

Professeur Marc LEVENSTON (2005)

*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)

*Université de Dundee (Royaume-Uni)*

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)

*Université de Wuhan (CHINE)*

Professeur David ALPERS (2011)

*Université de Washington (U.S.A)*

Professeur Martin EXNER (2012)

*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

**A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY DE THESE**

**Monsieur le Professeur Athanase BENETOS**

**Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Professeur de Médecine Interne,  
Gériatrie et Biologie du Vieillissement**

Vous nous faites l'honneur de présider ce jury de thèse et de nous confier ce sujet de thèse.

Personnellement, je vous remercie pour la qualité des enseignements et l'intérêt pour la recherche que vous m'avez transmis lors de mon cursus universitaire.

Veillez trouver dans ce travail l'assurance de notre profond respect et le témoignage de notre reconnaissance.

**A NOTRE MAITRE ET JUGE**

**Madame le Professeure Christine PERRET- GUILLAUME**

**Professeure des Universités, Praticien Hospitalier, Professeure de Gériatrie**

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de participer à ce jury de thèse.

Pour la qualité de l'enseignement que vous m'avez inculqué.

Pour votre gentillesse et votre sympathie auprès des étudiants.

Soyez assurée de toute notre gratitude.

**A NOTRE MAITRE ET JUGE**

**Madame le Professeure Laure JOLY**

**Professeure des Universités, Praticien Hospitalier, Professeure de Gériatrie, Vice-Doyenne de la Faculté de Médecine de Nancy**

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de participer à ce jury de thèse.

Pour les enseignements que vous m'avez transmis lors de mon cursus universitaire et pour votre soutien tout au long de l'internat.

Recevez mes très sincères remerciements.

Soyez assurée de toute notre gratitude.

**A NOTRE DIRECTRICE ET JUGE**

**Madame la Docteure Anna KEARNEY-SCHWARTZ**

**Praticien Hospitalier en Gériatre**

Vous me faites l'honneur de diriger cette thèse.

Je vous remercie pour votre accueil, votre sincérité et votre écoute tout au long de la rédaction de ce travail. Merci d'avoir eu la gentillesse de lire et corriger cette thèse.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A mes parents, Papa et Maman, merci d'avoir cru en moi, même dans mes moments de doute. Merci pour votre amour, et les valeurs que vous m'avez transmises. Cette Thèse est le point final de ma longue scolarité, qui n'a été possible que grâce à votre soutien.

A ma sœur Léna, merci pour tes conseils et tes remarques toujours constructives. Merci d'être toujours présente pour me soutenir dans les bons comme les mauvais moments.

A tous les co-internes que j'ai eu pendant mon internat, pour leur sympathie et leur solidarité. Merci pour toutes ces belles rencontres. Notamment merci à Lucile, pour tous ces bons moments partagés pendant 3 ans d'internat et pour le lien d'amitié que nous avons tissé.

A Thomas, merci pour tes conseils de relecture.

A Cristina, Dorina et Gégé, merci pour votre amitié de près ou de loin.

J'aimerais remercier Monsieur Carlos LABAT pour son aide précieuse dans l'analyse statistique.

À tous mes praticiens, qui ont su m'apporter leur passion de la Gériatrie, et tous les autres médecins croisés durant mes stages qui ont su me guider et me faire devenir celle que je suis aujourd'hui, en particulier Dr Marie-Jeanne FOURRIER, Dr Marie Françoise BRAGARD et Pr George KALTENBACH. Je voudrais aussi remercier Dr Elise SCHMITT pour sa bienveillance, son humanité et sa gentillesse.

Merci également aux patients qui ont accepté de contribuer à ce travail.

Et enfin à Gilson qui partage ma vie, merci pour chaque moment à tes côtés. A nos futurs projets !

## SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

## TABLE DE MATIERES

1	ABREVIATIONS .....	16
2	CONTEXTE .....	17
2.1	Le chevauchement entre la maladie vasculaire et la maladie d'Alzheimer .....	18
2.2	La physiopathologie vasculaire du vieillissement et de la Maladie d'Alzheimer ....	19
2.3	Les biomarqueurs du LCR de la Maladie d'Alzheimer .....	22
2.4	Facteurs vasculaires potentiels impliqués dans la Maladie d'Alzheimer.....	23
2.4.1	Maladies cardio-vasculaires .....	24
2.4.1.1	AVC.....	24
2.4.1.2	Fibrillation atriale.....	24
2.4.1.3	Maladie coronaire.....	25
2.4.1.4	Insuffisance cardiaque .....	25
2.4.2	Marqueurs pré-cliniques de la MCV.....	26
2.4.2.1	Épaisseur intima media.....	26
2.4.2.2	Athérome carotidien .....	26
2.4.2.3	Lacunes et leucoaraiose .....	27
2.4.2.4	Microbleeds cérébraux .....	27
2.4.2.5	Modifications vasculaires rétinienne .....	27
2.4.3	Facteurs de risque cardiovasculaires établis.....	28
2.4.3.1	Pression artérielle, HTA et rigidité artérielle.....	28
2.4.3.2	Diabète.....	28
2.4.3.3	Tabagisme.....	29
2.4.3.4	Hypercholestérolémie.....	29
2.4.3.5	Apolipoprotéine E .....	29
2.4.3.6	Obésité.....	30
2.4.3.7	Homocystéine.....	30
2.4.3.8	Régime méditerranéen.....	30
2.4.4	Facteurs de risque émergents.....	31
2.4.4.1	Inflammation.....	31
2.4.4.2	Maladie rénale chronique .....	31
2.4.4.3	Fonctionnement de la thyroïde.....	31
2.5	Le rôle de la neuroimagerie.....	31
2.6	Question de recherche .....	34
2.7	Objectif.....	34

3	ARTICLE .....	35
	Introduction.....	35
	Methods .....	37
	Results.....	39
	Discussion .....	46
	Conclusion .....	50
	Bibliography.....	50
4	DISCUSSION.....	53
5	CONCLUSION.....	57
6	ANNEXES .....	58
7	BIBLIOGRAPHIE.....	61

## 1 ABREVIATIONS

---

**MA** : Maladie d'Alzheimer

**PV** : Pathologie Vasculaire

**CMRR** : Centre Mémoire de Ressources et de Recherche

**HTA** : HyperTension Artérielle

**MMSE** : Mini-Mental State Examination

**LCR** : Liquide CéphaloRachidien

**PL** : Ponction Lombar

**A $\beta$ 42** : peptide bêta-amyloïde 42

**A $\beta$ 40** : peptide bêta-amyloïde 40

**t-Tau** : protéine Tau totale

**p-Tau** : protéine Tau phosphorylée

**MCV** : Maladie CardioVasculaire

**AAC** : Angiopathie Amyloïde Cérébrale

**LSB** : Lésions de la Substance Blanche

**BHE** : Barrière Hémato-Encéphalique

**HIC** : Hémorragies IntraCérébrales

**MPA** : Maladies des Petites Artères

**TNC** : Troubles NeuroCognitifs

**ApoE** : Apolipoprotéine E

## 2 CONTEXTE

---

La Maladie d'Alzheimer (MA) est le trouble neurodégénératif le plus fréquent dans la population âgée. Toutefois malgré sa prévalence, la recherche de solutions thérapeutiques n'a pas encore aboutie. Ceci est probablement dû à la complexité physiopathologique de cette maladie. Dans le but de comprendre le mécanisme de la maladie et les clés du traitement, la recherche s'appuie de plus en plus sur la phase la plus précoce de la maladie (1) en s'intéressant plus particulièrement aux facteurs de risque.

Les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires sont considérées comme des caractéristiques essentielles de la MA, mais la pathologie cérébrovasculaire reste fréquemment associée à ces anomalies (2).

De plus en plus, les maladies cardiovasculaires (MCV) sont reconnues comme une étiologie importante de la MA. En effet, de nombreuses études ont montré l'importance de la pathologie vasculaire dans la MA (2–6). Il semble donc pertinent de s'intéresser à l'association entre les pathologies vasculaires et la MA compte-tenu du fait que la plupart des facteurs de risque de MCV sont modifiables et qu'il existe des thérapeutiques adaptées. Ceci permettrait de prévenir ou retarder la MA chez les personnes âgées.

Les maladies cardiovasculaires, tels que les accidents vasculaires cérébraux, la fibrillation auriculaire, les maladies coronariennes et l'insuffisance cardiaque sont très fréquentes chez les personnes âgées et sont régulièrement associées à la maladie d'Alzheimer. Cette association pourrait être due à des facteurs de risque partagés entre les maladies cardiovasculaires et la MA, mais il pourrait également exister une association causale directe, dans la mesure où une maladie cardiaque peut provoquer une hypoperfusion et des micro-embolies, qui ont été impliquées dans l'étiologie de la MA (6).

Les étiologies présumées en lien avec le développement de la MA sont résumées dans le tableau 1(2).

*Tableau 1. Liste des facteurs de risque cardiovasculaire potentiels dans la Maladie d'Alzheimer (2)*

<b>Maladie cardio-vasculaire</b>	<b>Marqueurs pré-cliniques de la MCV</b>	<b>Facteurs de risque cardiovasculaire établis</b>	<b>Facteurs de risque émergents</b>
AVC	Epaisseur intima media	Pression artérielle, HTA et rigidité artérielle	Inflammation
Fibrillation atriale	Athérome carotidien	Diabète	Maladie rénale chronique
Maladie coronaire	Lacunes et leucoaraiose	Tabagisme	Fonctionnement de la thyroïde
Insuffisance cardiaque	Microbleeds cérébraux	Hypercholestérolémie	
	Micro-infarctus cérébral	Obésité	
	Modifications vasculaires rétiniennes	Homocystéine	
	Intégrité microstructurale	Non adhésion au régime méditerranéen	

Dans le cadre du programme mondial de lutte contre la démence, le World Dementia Council met en avant l'importance de la réduction des facteurs de risque de démence avec notamment les interventions contre le risque cardiovasculaire. Ces actions de prévention permettraient d'améliorer la santé cognitive au niveau de la population (7).

De plus en plus de preuves suggèrent que de nombreux autres facteurs liés au mode de vie, tels que le diabète, l'obésité, l'inactivité physique et mentale, la dépression, le tabagisme, le faible niveau d'éducation et l'alimentation, jouent un rôle dans l'apparition d'une démence et que le potentiel de la prévention primaire liée à ces facteurs de risque modifiables est important. FAG de Brujin *et al.*, sur la base de l'étude de Rotterdam, ont montré que l'élimination des sept facteurs de risque modifiables mentionnés ci-dessus conduirait à une réduction de 30% du nombre de cas de démence chez les patients potentiels (8), et il resterait un besoin d'autres stratégies thérapeutiques pour les 70% des cas restants.

Dans les sections suivantes, nous discuterons des éléments connus concernant les interactions possibles entre les facteurs de risque cardiovasculaire et les marqueurs de l'encéphalopathie vasculaire et de la pathologie d'Alzheimer.

## **2.1 Le chevauchement entre la maladie vasculaire et la maladie d'Alzheimer**

L'interaction entre les MCV et la MA est un sujet d'intérêt considérable. Avec l'âge, il est admis que la prévalence de la MA et des MCV concomitantes augmente (9). En effet, 50 à 84% des cerveaux des personnes décédées âgées de 80 à 90 ans et plus, présentent des lésions cérébrovasculaires (10). Les maladies cérébrovasculaires surviennent fréquemment dans le cerveau des personnes âgées non atteintes de troubles cognitifs et des patients atteints de MA. L'impact des pathologies vasculaires et des lésions de la MA sont des causes majeures et indépendantes de troubles cognitifs chez les personnes âgées, suggérant des effets additifs ou synergiques des deux types de lésions sur la cognition (2,4,6,11,12).

Des études épidémiologiques ont montré que la MA et les MCV partagent des facteurs de risque communs tels que l'hypertension au cours de la quarantaine, le diabète, le tabagisme, les isoformes de l'apolipoprotéine E (ApoE)  $\epsilon 4$ , l'hypercholestérolémie, l'homocystéinémie et, l'âge (13–16). Les facteurs de risque cardiovasculaire, par exemple la fibrillation auriculaire et l'insuffisance cardiaque congestive, ont également été reliés à la pathogenèse et à la progression de la MA et font partie des facteurs de risque modifiables les plus importants de la MA (2,3,12,17).

Dans l'étude sur la fonction cognitive et le vieillissement du Medical Research Council, les facteurs de risque vasculaire n'étaient pas associés à une augmentation de l'incidence de la MA au moment du décès chez les personnes âgées, alors qu'il existait une corrélation entre la maladie des petites artères cérébrales et les maladies cardiovasculaires (18).

Selon d'autres études, les MCV non liées à un accident vasculaire cérébral, augmentent le risque de troubles cognitifs tardifs. Dans le cas des patients présentant une MA et porteurs de l'allèle ApoE $\epsilon 4$ , les MCV semblent être un facteur de risque. Par contre, pour les autres types

de troubles cognitifs, aucune corrélation n'a été retrouvée entre les maladies cardiovasculaires et des facteurs environnementaux ou génétiques (19). Les patients atteints de MA avec une MCV concomitante ont été rapportés comme étant plus âgés et plus sévèrement déments, en comparaison à des patients présentant une MA mais sans MCV (9,20).

Dans une étude suédoise, il a été constaté que les maladies cardiovasculaires avec prédisposition génétique étaient un facteur de risque plus important de troubles cognitifs que les maladies cardiovasculaires avec un risque génétique plus faible. L'effet ne pouvait pas être expliqué par un chevauchement génétique entre les maladies, mais était potentiellement dû à des éléments partagés du métabolisme lipidique (21).

La principale cause sous-jacente des MCV est l'athérosclérose. Ainsi il est possible que l'hypoperfusion cérébrale induite par l'athérosclérose, le stress oxydatif et / ou l'inflammation contribueraient directement au développement de la neuropathologie dans la MA. Cependant, les MCV et la MA sont toutes deux des maladies des personnes âgées et coexistent chez une grande proportion de personnes atteintes de démence tardive. Par conséquent, de nombreuses personnes âgées atteintes de troubles cognitifs cliniques ont à la fois des lésions cérébrales de type MA et vasculaires. Une autre explication est donc que les MCV sont simplement un processus comorbide qui augmente la probabilité d'un diagnostic de troubles cognitifs chez les patients atteints d'une pathologie infraclinique de la MA.

L'hypertension et l'angiopathie amyloïde cérébrale (AAC) sont toutes deux associées à une prévalence accrue de maladies cérébrovasculaires, et des études, tant humaines que expérimentales chez des souris transgéniques surexprimant la protéine précurseur amyloïde, suggèrent que les effets cérébrovasculaires de l'A $\beta$  rendent le cerveau âgé plus vulnérable aux lésions ischémiques (22). L'athérosclérose et l'AAC provoquent des modifications de l'autorégulation microvasculaire et peuvent donc entraîner une perte de myéline, fréquemment observée dans les cerveaux âgés et malades, suggérant des facteurs de risque partagés pour tous les changements pathologiques observés dans la MA et les MCV (12).

## **2.2 La physiopathologie vasculaire du vieillissement et de la Maladie d'Alzheimer**

La pathologie vasculaire dans le cerveau âgé comprend les mécanismes suivants :

1. Angiopathie amyloïde cérébrale (AAC) ;
2. Athérosclérose cérébrale, l'artériosclérose ou la maladie des petites artères (dans la plupart des cas provoquée par une hypertension, c'est-à-dire une vasculopathie hypertensive) ou une dégénérescence microvasculaire (fibro- et lipohyalinose) ;
3. Dysfonctionnement de la barrière hémato-encéphalique (BHE) provoquant des lésions de la substance blanche (LSB), des micro-infarctus, des lacunes ou infarctus lacunaires et des micro-saignements (12).

Toutes ces pathologies peuvent perturber l'intégrité des vaisseaux cérébraux et altérer la perfusion cérébrale entraînant des lésions neuronales et des troubles cognitifs dans les suites.

**1. Angiopathie amyloïde cérébrale (AAC)** résulte d'un dépôt focal à généralisé d'A $\beta$  dans les artères du leptoméninge et intracorticales, les artéioles, les capillaires, rarement les veines, et provoquent dans les suites une nécrose fibrinoïde, un épaissement intimal et des microanévrismes. Il y a aussi des dépôts de A $\beta$  en dehors des capillaires, au niveau de la glie et de la neuropile limitante, mais cela ne fait pas parti de l'AAC où les dépôts se situent alors dans la paroi capillaire (23). Une AAC sporadique est présente chez 82% à 98% des patients atteints de MA, souvent associée aux allèles ApoE2 et ApoE4 (13), mais elle est également fréquemment observée dans le cerveau de personnes âgées non démentes avec une prévalence liée à l'âge pouvant aller de 10% à quasiment 100 % (12,22). Le lobe occipital serait le site le plus fréquemment et le plus gravement atteint par l'AAC, suivi des lobes frontaux, temporaux ou pariétaux (12). L'AAC peut provoquer des hémorragies intracérébrales lobaires (HIC) et des micro-saignements (microbleeds) ; elle est considérée comme un facteur de risque de HIC non traumatique chez les personnes âgées et est présent jusqu'à 20% de tous les cas de HIC (12). Il est à noter que la majorité des cas d'HIC liés à l'AAC présentait une hypertension, ce qui suggère que l'hypertension est un facteur causal supplémentaire important dans les HIC liés à l'AAC. Une AAC modérée à sévère est considérée comme un facteur de risque indépendant de déficience cognitive (22).

En l'absence d'évaluation neuropathologique directe, l'AAC est le plus souvent diagnostiquée par la détection de microbleeds confinées aux régions cérébrales corticales ou cortico-sous-corticales (lobaires, régions temporales et occipitales avec fréquemment des clusters sur le même lobe). La présence de multiples hémorragies strictement lobaires en l'absence d'autres causes définies tels qu'un traumatisme crânien, une tumeur cérébrale ou une anticoagulation supra-thérapeutique a été définie par les critères de Boston comme «AAC probable» (6), tandis qu'une distribution profonde des microbleeds, évoque plutôt une microangiopathie sous-corticale hypertensive. Une diminution significative de A $\beta$ -40 et A $\beta$ -42 dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) peut s'avérer utile dans le diagnostic d' AAC, tandis que dans la MA, A $\beta$ -42 est significativement diminué, mais pas A $\beta$ -40 (24).

**2a. L'athérosclérose** est un trouble des vaisseaux très fréquent chez les personnes âgées, affectant fréquemment les artères de grande à moyenne taille de l'ensemble du système cardiovasculaire. En ce qui concerne le cerveau, elle affecte principalement le polygone de Willis et les artères carotidiennes, en particulier au niveau de leur bifurcation. Elle provoque un rétrécissement de la lumière des artères, réduisant ainsi le flux sanguin de la région vascularisée, tandis que la rupture des plaques d'athérosclérose conduit souvent à une thrombose qui se traduit par une occlusion des vaisseaux ou des thrombo-embolies. Selon la taille de l'embolie, elle peut provoquer des lésions allant de l'infarctus ou micro-infarctus « silencieux » à de gros infarctus cérébraux avec des symptômes cliniques manifestes. Les infarctus lacunaires « silencieux » sont fréquemment détectés par l'IRM ou TDM et ne sont accompagnés d'aucun symptôme clinique manifeste, mais ils doublent le risque d'accident vasculaire cérébral et de troubles cognitifs ultérieurs. Ils se sont avérés être associés à une atrophie dans de multiples structures sous-corticales, à une dilatation ventriculaire et à un

amincissement cortical généralisé, soutenant l'hypothèse d'une contribution vasculaire à la neurodégénérescence et aux troubles cognitifs (12,13).

En raison de la localisation de la maladie vasculaire sous-jacente, les micro-infarctus corticaux multiples sont souvent associés à l'AAC, tandis que les micro-infarctus sous-corticaux sont principalement liés à la maladie des petites artères ou à l'embolie liée à l'athérosclérose. Une revue systémique a rapporté une fréquences de 43% de lacunes chez les patients atteints de MA, de 70% chez les patients avec une démence vasculaire, de 60 à 70% dans le cerveau des patients diagnostiqués avec une démence mixte et de 24% chez les adultes plus âgés non déments (25).

**2b. La maladie des petites artères cérébrales** (small vessel disease, MPA) affecte les petites artères et les artérioles et se réfère à des changements pathologiques similaires à l'athérosclérose qui sont appelés artériosclérose, athérosclérose des petits vaisseaux, lipo- ou fibrohyalinose. Elles sont fréquentes dans les noyaux gris centraux et dans la substance blanche, tandis que les petites artères du tronc cérébral développent généralement une artériosclérose uniquement aux stades terminaux de la maladie et que les vaisseaux corticaux ne présentent généralement pas de modification pathologique (12). Cette atteinte de la microvascularisation cérébrale peut se manifester sous une forme ischémique (leucoaraiose, lacunes et foyers ischémiques) ou sur un versant hémorragique (microsaignements et hématomes). Si la signification et le pronostic exacts de ces anomalies de signal en IRM font encore débat, elles sont bien reconnues comme l'expression radiologique d'une microangiopathie cérébrale qui doit être prise en compte tant comme un marqueur de la pathologie vasculaire cérébrale que dans l'interprétation de certains symptômes neurologiques ou de troubles cognitifs et/ou affectifs (26).

Dans la MA, ni la charge en A $\beta$  ni le déficit métabolique ne dépendent pas de l'âge d'apparition de la maladie, mais les patients atteints de MA tardive présentent une quantité significativement plus élevée de leucopathie. La maladie des petites artères est une cause fréquente de lésions de la substance blanche (leucopathie; leucoaraiose) qui sont de plus en plus détectées par neuroimagerie. Les espaces périvasculaires élargis du centre semi-ovale sont des marqueurs IRM indicatifs de l'AAC (dans le cortex sus-jacent), tandis que ceux des noyaux gris centraux sont généralement associés à une artériopathie hypertensive, tout comme les microbleeds profonds (27). Les résultats morphologiques associés comprennent la démyélinisation, les infarctus lacunaires ou les espaces périvasculaires élargis, le plus souvent dans la substance blanche frontale, pariétale et occipitale (10).

**3. Les dysfonctionnements de la BHE** liés à la MCV se traduisent par une fuite de protéines plasmatiques dans des espaces périvasculaires élargis. Ces observations pointent vers des altérations du segment pré-capillaire de la BHE qui sont plutôt en relation avec les lésions vasculaires. Ainsi, une fuite chronique de protéines plasmatiques dans le cerveau et une rétention de liquide extracellulaire due à une altération de la clairance périvasculaire peuvent contribuer au développement des lésions de la substance blanche et/ou d'infarctus lacunaires (12). La relation directe entre la gravité de l'altération de la BHE et la gravité de la pathologie de type MA, suggère que le dysfonctionnement de la BHE contribue à des dommages dans le cerveau vieillissant (25,28).

### 2.3 Les biomarqueurs du LCR de la Maladie d'Alzheimer

Bien que les biomarqueurs puissent être mesurés dans divers fluides corporels comme la salive, le sang, l'urine et les tissus, le LCR a été largement étudié car il draine le système ventriculaire cérébral et la concentration de divers métabolites peut refléter directement divers processus pathologiques dans le cerveau. Il peut fournir une piste pour développer des biomarqueurs sensibles et spécifiques dans le LCR pour faire le diagnostic différentiel lors de troubles cognitifs.

L'accumulation cérébrale de plaques bêta-amyloïde ( $A\beta$ ), la mort cellulaire neuronale et l'agrégation de tau hyperphosphorylé (dégénérescence neurofibrillaire) sont des caractéristiques essentielles de la pathologie cérébrale de la MA (29). Les concentrations de  $A\beta_{42}$  dans le LCR, qui reflète le dépôt amyloïde cortical, de Tau totale (t-Tau) qui montre l'intensité de la neurodégénérescence et de Tau phosphorylé (p-Tau) qui est en corrélation avec les changements pathologiques neurofibrillaires, représentent des biomarqueurs bien établis de la MA et permettent la détection de la pathologie spécifique à la maladie plusieurs années avant le stade de troubles cognitifs majeurs (1).

Ces principaux biomarqueurs ont une précision diagnostique élevée, avec une sensibilité et une spécificité de 85 à 90% (1), pour identifier une MA au stade de troubles neurocognitifs mineurs (MCI). Lors de l'évaluation du diagnostic de MA selon les biomarqueurs, il est essentiel de garder à l'esprit l'existence d'un continuum de modifications pathologiques (ex. plaques amyloïdes) sans aucune distinction claire entre les patients atteints de la MA et les personnes âgées cognitivement saines, et que les patients âgés atteints de la MA présentent souvent plusieurs changements pathologiques, dont l' $\alpha$ -synucléine, TDP43 et des modifications vasculaires. Cette variance pathobiologique empêche tout biomarqueur d'avoir une précision de diagnostic de 100% (30). Néanmoins, les biomarqueurs du LCR peuvent aider à la prise de décision diagnostique dans les centres de mémoire avec une bonne valeur prédictive négative. En effet si les 3 concentrations sont normales dans le LCR chez un patient présentant de légers troubles de la mémoire, la MA peut quasiment être exclue (1).

On pense que  $A\beta$  est le déclencheur, ou même le moteur, du processus de la maladie, au moins dans les cas familiaux. La protéine Tau est également une condition préalable au diagnostic de MA, mais les mutations du gène de la protéine Tau peuvent provoquer une démence fronto-temporale sans plaque amyloïde - c'est-à-dire que la protéine Tau peut agir indépendamment de  $A\beta$  pour provoquer une neurodégénérescence. Bien que dans l'hypothèse amyloïde, les altérations pathologiques de Tau étaient considérées comme des événements en aval du dépôt de  $A\beta$ , il est tout aussi plausible que tau et  $A\beta$  agissent via des voies parallèles pour provoquer la MA et se renforcent mutuellement (1).

Les données les plus solides soutenant le rôle de l' $A\beta$  en tant qu'initiateur de la maladie proviennent de la génétique humaine. La MA familiale autosomique dominante est causée par des mutations de trois gènes, APP, PSEN1 et PSEN2, qui sont tous intégralement impliqués dans la production de  $A\beta$ .

Au cours des dernières années, il est devenu évident que l'idée que A $\beta$  cause la MA par le biais d'un modèle de toxicité linéaire est très probablement incorrecte. Plusieurs études place l'A $\beta$  non pas comme la principale neurotoxine directe causant elle-même la MA, mais plutôt comme l'initiateur d'un réseau complexe de modifications pathologiques dans le cerveau, dont beaucoup sont dépendantes de la protéine Tau, aboutissant des années plus tard à une neurodégénérescence (29).

## 2.4 Facteurs vasculaires potentiels impliqués dans la Maladie d'Alzheimer

Sur le plan de la santé publique, étant donné que les formes les plus courantes de troubles cognitifs touchent les personnes âgées, même un léger retard dans l'apparition ou l'aggravation de la détérioration cognitive pourrait se traduire par une réduction relativement importante de l'incidence de la maladie. Ces personnes pourraient en effet décéder d'autres causes avant de manifester les symptômes des troubles cognitifs. Il était estimé, par exemple, que parmi les 106 millions de cas de Maladie d'Alzheimer attendus dans le monde d'ici 2050, 23 millions pourraient être évités complètement s'il était possible de retarder l'apparition de la maladie de 2 ans (31).

Dans la Figure 1, on présente le modèle hypothétique basé sur les preuves actuellement disponibles montrant comment les facteurs de risque cardiovasculaire donnent lieu à des mécanismes de flux hémodynamiques perturbés induisant une hypoperfusion cérébrale.

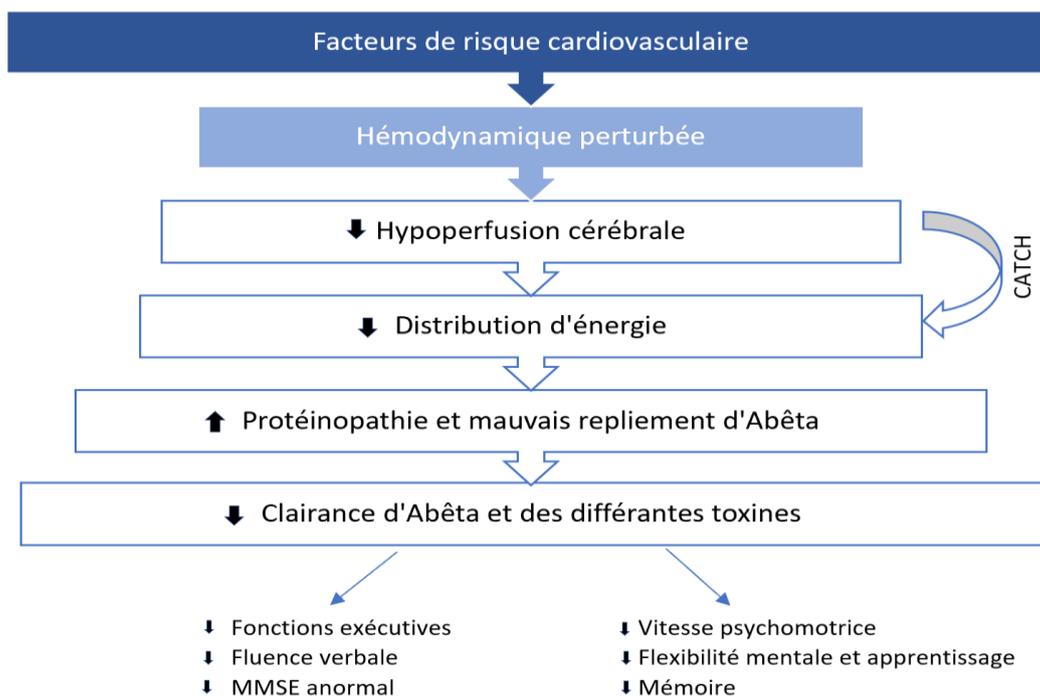


Figure 1. Modèle causal hypothétique entre les facteurs de risque cardiovasculaire et la physiopathologie de la MA (3)

L'insuffisance chronique du flux sanguin vers le cerveau peut atteindre un seuil critique d'hypoperfusion cérébrale (CATCH = Critically Attained Threshold of Cerebral Hypoperfusion) responsable de la réduction de la distribution de substrat énergétique et ainsi de la création d'une crise d'énergie neuro-gliale, initialement dans les régions du cerveau où la mémoire et l'apprentissage sont localisés. Plus en aval, devant une augmentation de la pathologie protéique ( $\uparrow$  protéinopathie) avec un mauvais repliement des protéines du peptide A $\beta$ , il s'ensuit une clairance altérée des déchets, y compris d'A $\beta$ .

La clairance réduite d'A $\beta$  du cerveau est peut-être due à une microcirculation altérée provoquant un efflux inefficace des déchets. Les déficits de la fonction exécutive, des capacités verbales et mentales et de la vitesse psychomotrice sont apparemment les premiers changements infracliniques du dysfonctionnement cognitif avant une déficience cognitive plus avancée (3).

Les facteurs de risque vasculaire et métabolique doivent donc être considérés comme des cibles potentielles majeures pour la prévention des troubles cognitifs. Le moment choisi pour ces interventions peut être important, car l'association avec la démence semble être plus forte pour les facteurs vasculaires et lorsqu'elle est mesurée dans la quarantaine plutôt que dans la vieillesse, ce qui suggère que la quarantaine peut être une période critique (13).

On va présenter dans les suites les facteurs de risque potentiellement impliqués dans la physiopathologie de la Maladie d'Alzheimer.

## **2.4.1 Maladies cardio-vasculaires**

### *2.4.1.1 AVC*

L'accident vasculaire cérébral clinique a souvent été associé à un risque accru de troubles cognitifs ultérieurs, mais on parle alors par définition de troubles cognitifs post-AVC ou de « démence vasculaire ». Ainsi pour rechercher des éléments impliquant un AVC dans l'étiologie de la MA, les études se sont portées sur les AVC asymptomatiques ou « silencieux », qui correspondent souvent à des lacunes. De nombreuses études ont montré que les lacunes augmentent fortement le risque de troubles cognitifs, y compris la MA (25). De plus, les lésions de la substance blanche, qui représentent également des lésions cérébrales ischémiques, sont aussi associées à des troubles cognitifs et à la MA (6). Les mécanismes sous-jacents à cette association sont les suivants. Premièrement, un accident vasculaire cérébral entraîne une perte de tissu neuronal, ce qui pourrait potentialiser l'effet de la perte de tissu neuronal résultant d'une pathologie amyloïde et Tau. Deuxièmement, il a été suggéré que la maladie cérébro-vasculaire influence directement la pathologie amyloïde en raison de l'accélération de la production de  $\beta$  amyloïde ou de diminution de la clairance de  $\beta$  amyloïde, mais les études sur ces voies restent discordantes (13).

### *2.4.1.2 Fibrillation atriale*

La fibrillation auriculaire, en particulier si elle n'est pas traitée avec une anticoagulation adéquate, est un facteur de risque d'AVC.

Certaines études révèlent que les personnes atteintes de FA et n'ayant pas fait d'AVC avaient de moins bons résultats en matière de mémoire et d'apprentissage et avaient un volume hippocampique réduit, ce qui suggère qu'il pourrait y avoir des voies supplémentaires expliquant l'association entre la FA et la MA (2). Une hypothèse est que l'hypoperfusion cérébrale en cas de FA endommage les cellules nerveuses et contribue ainsi à l'étiologie de la MA. Une autre hypothèse est que la FA influence directement la neuropathologie de la MA, comme les plaques séniles et la dégénérescence neurofibrillaire, mais les preuves restent rares (13).

#### 2.4.1.3 *Maladie coronaire*

La maladie coronaire est le type de maladie cardiaque le plus courant et l'une des principales causes de décès dans le monde. La maladie coronarienne comprend l'angine de poitrine et l'infarctus du myocarde (IM). La relation entre la maladie coronarienne et la maladie d'Alzheimer reste difficile à mettre en évidence en raison des risques importants de décès inhérents aux pathologies coronariennes ; plusieurs études ont montré que les troubles cognitifs ou MA sont liés à la maladie coronarienne (13,32), tandis que d'autres n'ont retrouvé aucune association (33). Les explications reliant la maladie coronaire à la MA incluent une étiologie partagée, car l'athérosclérose joue un rôle important à la fois dans la maladie coronaire et la MA. De plus, la maladie coronarienne pourrait être reliée à la MA par une diminution de la fonction cardiaque, une hypoperfusion et des embolies (3).

Dans l'étude Age, Gene, Environment Susceptibility – Reykjavik Study (AGES-RS) (33), le coroscanner permettant une mesure de la gravité de l'athérosclérose coronarienne en mesurant la charge artérielle en calcium, était associé à un risque plus élevé de déficience cognitive. L'ajustement pour les lésions de la substance blanche, microbleeds et volumes cérébraux a diminué l'association observée entre le calcium de l'artère coronaire et la cognition, impliquant d'autres mécanismes vasculaires.

#### 2.4.1.4 *Insuffisance cardiaque*

L'insuffisance cardiaque (IC) est un syndrome clinique complexe caractérisé par le fait que le cœur est incapable de fournir suffisamment de sang aux autres organes. L'IC est particulièrement fréquente chez les personnes âgées. En effet, 6 à 10% de ces sujets ont un diagnostic d'IC (34).

Dans une étude cas-témoins, Beer *et al.* ont constaté que les patients atteints d'IC avaient des scores inférieurs à ceux des témoins aux tests neuropsychologiques conçus pour évaluer les fonctions cognitives(35).

L'IC augmente le risque d'embolie et de pathologie microvasculaire, comme les lésions de la substance blanche et les lacunes, qui sont, à leur tour, liées à un risque accru de troubles cognitifs (13).

Dans une étude sur une cohorte de 1301 individus de plus de 75 ans, sans troubles cognitifs et un suivi de 9 ans, une relation entre l'IC et les troubles cognitifs, en particulier la MA, a été mise en évidence. Il a également été démontré que les antihypertenseurs réduisaient légèrement le risque de développer cette pathologie (36). De plus, la Framingham Offspring Study a

démonstré qu'une diminution de la fonction myocardique était liée à un volume cérébral plus faible (une caractéristique de la démence), même en l'absence d'IC manifeste (37).

Le mécanisme physiopathologique qui sous-entend l'association entre l'IC et les troubles cognitifs est toujours à l'étude. Le débit cardiaque bas (de 3,4 à 0,5 L/min) en absence d'AVC cliniquement identifié peut favoriser l'hypotension, l'hypoxie et l'augmentation de la résistance vasculaire associée au déclin cognitif (17).

De plus, il a été mis en évidence que chez les patients qui bénéficient d'une transplantation cardiaque, le flux sanguin cérébral était rétabli et ainsi les performances cognitives s'amélioraient (34).

## **2.4.2 Marqueurs pré-cliniques de la MCV**

### *2.4.2.1 Epaisseur intima media*

Au cours du vieillissement normal, il existe une distension cyclique des vaisseaux (c.-à-d. un changement du diamètre des vaisseaux en réponse à la pression pulsée) qui va provoquer une fragmentation et une diminution de l'élastine et une augmentation des dépôts de collagène, entraînant alors une augmentation de près de 3 fois de l'épaisseur intima-média (EIM) entre 20 et 90 ans (13).

Dans plusieurs études, une relation inverse significative entre l'EIM carotidienne et la fonction cognitive a été observée (38). Plus précisément, plus l'artère est épaisse, plus les performances cognitives sont faibles. Cette relation restait significative après ajustement pour l'âge, le niveau de scolarité, et/ou le nombre de facteur de risque cardiovasculaire (6).

### *2.4.2.2 Athérome carotidien*

La plaque athéromateuse carotidienne, comme l'EIM, est aussi plus fréquente chez les patients atteints de troubles cognitifs, dont MA que chez les individus cognitivement sains (39).

Un autre marqueur de la maladie préclinique des gros vaisseaux est le volume de calcification dans la plaque d'athérosclérose. Bien que la calcification ne soit qu'une partie de la plaque, c'est une mesure appropriée de la charge de plaque sous-jacente. La tomодensitométrie permet des mesures fiables de la calcification d'athérosclérose et moins dépendantes de l'observateur que les mesures échographiques. Toutefois la TDM présente l'inconvénient de l'exposition aux rayonnements. Peu d'études ont analysé la relation entre la calcification d'athérosclérose dérivée de la tomодensitométrie et les troubles cognitifs, mais certaines études ont montré que des volumes de calcification plus importants dans les artères coronaires, l'arc aortique et les artères carotides étaient liés à des performances cognitives altérées (40). De plus, un volume de calcification plus important était associé à des volumes de tissu cérébral plus petits et à une moindre intégrité microstructurale de la substance blanche, deux facteurs liés à un risque accru de MA (41). Les mécanismes reliant la maladie des gros vaisseaux carotidiens à la MA comprennent la maladie sous-clinique des petits artères cérébrales, l'hypoperfusion ou les deux(41).

#### 2.4.2.3 *Lacunes et leucoaraiose*

L'infarctus lacunaire est la manifestation aiguë de la microangiopathie cérébrale. C'est la cause de 25% des accidents vasculaires cérébraux (AVC) d'origine ischémique (42). La plupart de ces infarctus deviendront des lacunes, mais certains peuvent disparaître ou évoluer en hyperintensité sans cavitation visibles sur des séquences IRM en T2. Une taille supérieure, une localisation corticale ou plusieurs lésions simultanées doivent faire évoquer un processus microembolique. La séquence IRM de choix pour sa mise en évidence est le DWI (Diffusion-Weighted Imaging) sous la forme d'une hyperintensité (hypersignal). Une lacune, correspond donc à une séquelle après un AVC lacunaire ou après un microsaignement. Les lacunes sont de taille ronde ou ovoïde, de 3 à 15 mm sur l'imagerie dans le territoire d'une artériole perforante, et sont remplies de liquide. La taille des lésions est donc plus petite qu'au moment de l'infarctus en raison de la perte tissulaire, avec un hyposignal en FLAIR.

Bien que considérées principalement comme un processus ischémique, les lésions des vaisseaux et des tissus pourraient également être expliquées par une fuite d'endothélium ou par une dysfonction de la BHE, et pas seulement par une ischémie (25).

Le terme « hyperintensité de la substance blanche d'origine vasculaire présumée » est voué à remplacer les termes moins spécifiques de « leucoencéphalopathie » et « leucoaraiose » (leukos : blanc et araios : rare), qui peuvent aussi être de causes inflammatoires ou toxiques. Généralement bilatérales et symétriques, ces hyperintensités en séquence T2 ou en FLAIR se trouvent, comme leur nom l'indique, dans la substance blanche. Longtemps considérées comme bénignes et en rapport avec la sénescence, ces anomalies radiologiques sont actuellement considérées comme les principales responsables des symptômes cognitifs et des troubles de la marche de la démence vasculaire (43). L'étude LADIS (Leucoaraiosis And DISability) a montré, que la présence d'hyperintensité de la substance blanche d'origine vasculaire présumée à l'IRM chez des patients asymptomatiques, doublait le risque de dépendance sur une période de trois ans (43).

#### 2.4.2.4 *Microbleeds cérébraux*

Les microsaignements cérébraux, appelés brain microbleeds dans la littérature anglo-saxonne, sont de petites lésions arrondies visibles sous la forme d'hyposignaux en IRM sur les séquences en T2\* écho de gradient. La prévalence des microsaignements cérébraux est d'environ 5 % en population générale, de 34 % dans les infarctus cérébraux et de 60 % dans les hémorragies cérébrales. Ils peuvent toucher l'ensemble du parenchyme cérébral (44). Les microbleeds, comme déjà expliqué dans les paragraphes précédents, sont un marqueur vasculaire émergent très prometteur pour la recherche de la MA. Tant la pathologie amyloïde  $\beta$  que vasculaire sont liées à l'étiologie des microbleeds, et donc un lien entre les microbleeds et la MA semble plausible (2).

#### 2.4.2.5 *Modifications vasculaires rétinienes*

Bien qu'il soit possible de mesurer les marqueurs de la maladie cérébrale des petits vaisseaux, la visualisation directe des petites artérioles cérébrales *in vivo* reste difficile. L'imagerie rétinienne fournit un outil simple pour visualiser les vaisseaux rétiniens qui proviennent embryologiquement des mêmes tissus que les vaisseaux cérébraux (2).

Le diamètre des vaisseaux rétiniens a été associé à des lésions de la substance blanche, des infarctus, une atrophie cérébrale et un risque accru de démence vasculaire. Bien qu'une étude cas-témoins récente ait également trouvé un lien entre la MA et les modifications microvasculaires rétiniennes, il n'existe actuellement aucune preuve reliant les vaisseaux rétiniens à un risque accru de MA (2).

### **2.4.3 Facteurs de risque cardiovasculaires établis**

#### *2.4.3.1 Pression artérielle, HTA et rigidité artérielle*

Plusieurs études ont établi un lien entre l'hypertension et l'atrophie cérébrale, les lésions de la substance blanche et la dégénérescence neurofibrillaire (45,46). Par conséquent, une association entre l'hypertension et la MA est envisageable. Néanmoins, cette association est complexe et diffère avec l'âge (46). Plusieurs études montrent que l'hypertension vers 40 ans est liée à un risque accru de MA (13,47), tandis que d'autres études n'ont pas réussi à trouver une association entre l'hypertension de fin de vie et les troubles cognitifs. En fait, certaines études suggèrent même qu'une pression artérielle basse pourrait être liée à la MA (3,48,49). Ces incohérences n'ont pas encore été élucidées, mais il est suggéré que la pression artérielle diminue dans les années précédant l'apparition clinique de la démence en raison d'une activité physique réduite et d'une diminution du poids corporel.

Des essais contrôlés randomisés récents incluant SYSTEUR, PROGRESS, HOPE, MRC, SHEP, SCOPE et HYVET-COG ont examiné l'impact des antihypertenseurs sur la fonction cognitive comme critère secondaire. Trois études ont trouvé des résultats positifs en utilisant les antihypertenseurs dans la prévention du déclin cognitif et de la démence, tandis que les quatre autres (MRC, SHEP, SCOPE et HYVET-COG) n'ont rapporté aucune différence significative entre les sujets traités et non traités (13). Etant un groupe hétérogène, une approche personnelle est nécessaire quant au traitement des patients de plus de 80 ans avec des critères de fragilités, devant le manque de preuve concluante comme le suggèrent Benetos *et al.* (50).

Une mesure étroitement liée à la pression artérielle et à l'hypertension est la rigidité artérielle, qui peut être mesurée par l'augmentation de la pression pulsée ou l'augmentation de la vitesse de l'onde de pouls (51). La rigidité artérielle entraîne une augmentation de la pression pulsatile, causant des dommages du système microvasculaire cérébral (52), qui à son tour entraîne un déclin cognitif. En effet, certaines études ont trouvé une relation entre une pression pulsée plus élevée ou une vitesse d'onde de pouls plus élevée et une prévalence et un risque accrus de déclin cognitif ou de MA (53,54), cependant, d'autres études n'ont pas pu démontrer une telle association (55).

#### *2.4.3.2 Diabète*

De multiples mécanismes liés au diabète et à la dérégulation de la sécrétion de l'insuline peuvent entraîner des lésions vasculaires et neuronales. L'hyperglycémie chronique, l'augmentation de l'insuline, le syndrome métabolique et le diabète sont associés aux troubles cognitifs vasculaires, ainsi qu'à la démence vasculaire ou à la démence dans les suites d'un

accident vasculaire cérébral. Il convient de noter que l'hyperglycémie est associée à des modifications fonctionnelles du flux sanguin cérébral qui sont réversibles lorsque le contrôle glycémique est rétabli. Des études suggèrent que plus la durée du diabète est longue, plus la fonction cognitive est faible (13). Cependant, les épisodes récurrents d'hypoglycémie peuvent entraîner aussi une déficience cognitive permanente chez les sujets plus âgés et réciproquement, les troubles cognitifs représentent un facteur de risque d'hypoglycémie chez les adultes plus âgés (6).

#### 2.4.3.3 *Tabagisme*

Le tabagisme a des effets bien connus sur le système cardiovasculaire et les neurones, qui sont généralement médiés par le stress oxydatif et l'inflammation. Plusieurs études prospectives (56–58) montrent un risque accru de déclin cognitif chez les fumeurs, et les fumeurs passifs, par rapport aux non-fumeurs, bien que le risque puisse être limité à certains domaines cognitifs, peut-être parce que la nicotine peut également stimuler les voies cholinergiques dans le cerveau (13).

#### 2.4.3.4 *Hypercholestérolémie*

Une étude d'imagerie récente montre que des taux de cholestérol plus élevés sont corrélés à des taux de  $\beta$  amyloïdes plus élevés. De même, le statut de porteur de l'apolipoprotéine E  $\epsilon 4$ , l'un des facteurs de risque génétique les plus importants de la MA, est lié à une augmentation du taux de cholestérol (2). Dans l'étude finlandaise Cardiovascular Risk Factors Aging and Dementia (CAIDE), les mesures du cholestérol total à la quarantaine pouvait prédire de manière significative un déficit cognitif 21 ans plus tard, une association qui a été atténuée après la prise en compte du traitement par statines (5). Une explication est qu'un taux de cholestérol élevé au milieu de la vie est un facteur de risque de la MA, tandis que des taux de cholestérol plus bas en fin de vie reflètent probablement une maladie préclinique, à mesure que le mode de vie et les habitudes alimentaires changent chez les personnes atteintes de troubles cognitifs subcliniques.

#### 2.4.3.5 *Apolipoprotéine E*

L'apolipoprotéine E (ApoE) est impliquée dans la clairance périvasculaire physiologique du liquide extracellulaire et son allèle ApoE  $\epsilon 4$  a été rapportée comme un facteur de risque majeur de MA sporadique (23). Le risque de développer une maladie d'Alzheimer est supérieur à 50% pour les homozygotes ApoE4 et de 20 à 30% pour les hétérozygotes ApoE3 et ApoE4, contre 11% pour les hommes et 14% pour les femmes dans l'ensemble quel que soit le génotype ApoE. L'ApoE4 a plusieurs effets sur la maladie d'Alzheimer. Elle interfère avec la clairance  $A\beta$  au niveau du cerveau et est également transformée en fragments neurotoxiques (39). De plus, les souris qui expriment ApoE4 montrent une désinhibition d'un mécanisme de signalisation de la cyclophiline A dans les péricytes des vaisseaux sanguins du cerveau, entraînant une dégénérescence de ces vaisseaux, une fuite de la BHE et la neurodégénérescence indépendante de  $A\beta$  (1). Cependant, le rôle de l'ApoE4 dans l'association entre les maladies cardiovasculaires et la MA reste incertain. La fuite d'ApoE induite par la maladie des petites artères est associée à la MA et à l'accumulation de  $A\beta$  dans les astrocytes périvasculaires (59). Il a été démontré que la maladie cérébro-vasculaire induit aussi un dépôt d' $A\beta$ , qui peut à lui seule provoquer une dégénérescence micro-vasculaire. De plus, le vieillissement, en soi, a un effet sur les artères

cérébrales en relation avec la MA, car ces changements liés à l'âge peuvent nuire au drainage de A $\beta$  hors du cerveau, ce qui conduit à son tour à une accumulation de A $\beta$  dans les parois des vaisseaux et le parenchyme cérébral. Il s'y associe une perturbation de la perfusion cérébrale et une perte d'homéostasie de l'environnement neuronal dû à une défaillance énergétique. Il a été également suggéré que plus d'A $\beta$  s'accumule avec l'âge dans le cerveau des sujets atteints de démence vasculaire par rapport aux personnes âgées sans MCV (60).

#### *2.4.3.6 Obésité*

L'obésité, ou graisse corporelle, est un marqueur de risque émergent intéressant en raison de ses conséquences métaboliques et des rapports récents d'associations avec les troubles cognitifs. L'indice de masse corporelle a une relation en forme de U avec les troubles cognitifs, de sorte que les sujets au niveau des extrémités, correspondant à un IMC bas et élevé, présentaient une fréquence plus élevée de démence par rapport aux sujets ayant un indice de masse corporelle normal (61). L'IMC mesuré à la quarantaine est plus fortement associé aux troubles cognitifs, alors que le poids corporel mesuré plus tard dans la vie a une association inverse, où l'obésité est associée à un risque plus faible de troubles cognitifs (62). Dans l'étude Framingham Offspring, le rapport taille-hanches était associé à une fonction cognitive diminuée, mesurée 12 ans plus tard. Un rapport taille-hanches élevé a renforcé l'association avec l'hypertension et la démence dans le quartile le plus élevé du rapport taille-hanches (15).

#### *2.4.3.7 Homocystéine*

Les taux plasmatiques d'homocystéine reflètent le statut des folates et de la vitamine B12 et sont liés à la fonction rénale. Une augmentation des taux d'homocystéine est associée à une maladie vasculaire et pourrait avoir un effet sur la phosphorylation de l'amyloïde  $\beta$  et tau. Par conséquent, des taux élevés d'homocystéine plasmatique ont été associés à un risque accru de MA (15). Des études d'imagerie et d'autopsie ont montré qu'une augmentation des taux d'homocystéine était associée à une atrophie cérébrale et à des dégénérescences neurofibrillaires. Cependant, toutes les études ne sont pas concordantes. Une étude récente a révélé que les taux plasmatiques d'homocystéine n'étaient pas liés à la MA, après ajustement pour une carence en folate ou en vitamine B12 et un dysfonctionnement rénal (2). D'autres études sont nécessaires pour évaluer une association potentielle.

#### *2.4.3.8 Régime méditerranéen*

Le régime méditerranéen se caractérise par un apport élevé en légumes, fruits, céréales et acides gras non saturés, un apport modéré en poisson, volaille, œufs, vin rouge et produits laitiers, et un faible apport en graisses saturées et en viandes rouges transformées. L'adhésion à un régime méditerranéen réduit les maladies vasculaires et les facteurs de risque vasculaire, et diminue l'inflammation et le stress oxydatif. Deux méta-analyses récentes ont conclu que l'adhésion à un régime méditerranéen pourrait réduire le risque de MA (63). Cependant, le nombre d'études avec un long suivi est limité et des recherches supplémentaires sont nécessaires pour confirmer l'effet protecteur potentiel du régime méditerranéen sur la MA. Outre les habitudes alimentaires, un autre facteur modifiable potentiel pour réduire le risque de MA est l'activité physique. L'activité physique est inversement associée aux MCV et au diabète, et pourrait donc également réduire le risque de MA. Alternativement, l'activité physique pourrait avoir un effet protecteur direct sur le risque de troubles cognitifs, car elle améliore la perfusion cérébrale et

augmente la neurogenèse. Plusieurs études épidémiologiques ont associé un niveau d'activité physique plus élevé à un risque réduit de démence ou de déclin cognitif. Cependant, la plupart de ces études avaient un suivi relativement court et les études avec de longues périodes de suivi ont donné des résultats discordants (2).

## 2.4.4 Facteurs de risque émergents

### 2.4.4.1 Inflammation

L'inflammation est un processus clé reliant de nombreux facteurs de risque cardiovasculaire à des lésions vasculaires et neuronales. Les taux plasmatiques de protéines inflammatoires, en particulier l' $\alpha$ 1-antichymotrypsine et la protéine C-réactive, se sont avérés être augmentés avant l'apparition de troubles cognitifs vasculaires sur une période de suivi de 8 ans. Les niveaux de protéine C-réactive ont été augmentés 25 ans avant l'apparition de la démence vasculaire (64). Dans l'étude Conselice sur le vieillissement cérébral, avec 4 ans de suivi, la combinaison de niveaux élevés de protéine C-réactive et d'interleukine-6 a conduit à un risque multiplié par 3 de troubles cognitifs vasculaires (2).

### 2.4.4.2 Maladie rénale chronique

Une maladie rénale chronique sévère a été associée à une encéphalopathie métabolique (urémique) et hypertensive et à un risque accru d'accident vasculaire cérébral. Les données de plusieurs études portant sur différentes populations suggèrent que parmi les personnes atteintes d'insuffisance rénale chronique sévère et modérée, la prévalence des troubles cognitifs affectant plusieurs domaines augmente. L'association entre la Maladie rénale chronique et les troubles cognitifs pourrait être limitée par des facteurs de risque vasculaires communs de maladie des petites artères cérébrales (13).

### 2.4.4.3 Fonctionnement de la thyroïde

L'hormone thyroïdienne est une cause potentiellement réversible de troubles cognitifs. Elle est impliquée dans la régulation de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP). Des études animales ont montré que l'expression de l'APP est augmentée dans l'hypothyroïdie, ce qui conduit à des niveaux de  $\beta$  amyloïdes plus élevés. De plus, un dysfonctionnement thyroïdien est associé aux MCV et pourrait donc influencer indirectement la pathologie de la MA. Enfin, les taux d'hormones thyroïdiennes se modifient en raison de la pathologie de la MA par la réduction de la sécrétion de thyroïdostimuline (TSH). Des études observationnelles ont montré que l'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie étaient liées à la MA, mais toutes les études n'ont pas pu établir une association (2).

## 2.5 Le rôle de la neuroimagerie

La représentation cartographique et fonctionnelle des différentes lésions cérébrovasculaires (LCV) est possible grâce aux différentes techniques de neuroimagerie.

Dans les cerveaux atteints de MA avec MCV mineure, la majorité des lésions LCV sont des infarctus lacunaires dans les noyaux gris centraux et la substance blanche, et de multiples micro-infarctus. Ce schéma de distribution topographique des LCV est très similaire à celui observé dans la démence vasculaire « pure » due à une pathologie vasculaire (PV, pathologie vasculaire sans pathologie type MA au-delà des lésions liées à l'âge), où environ 68% des lésions sont des infarctus lacunaires dans les zones cérébrales sous-corticales ou des infarctus stratégiques impliquant le thalamus ou l'hippocampe, alors que seulement environ 30% étaient des infarctus multiples cortico-sous-corticaux importants (65). En revanche, la démence mixte (MA + maladie cérébro-vasculaire sévère), est plus fréquemment caractérisée par des infarctus volumineux ou lobaires et de multiples lésions cortico-sous-corticales (56,6%) que de petits infarctus lacunaires sous-corticaux, des micro-infarctus ou des infarctus stratégiques (43,4%), suggérant des mécanismes pathogènes différents entre ces types de troubles(12).

La combinaison de deux ou plusieurs processus pathologiques peut influencer la gravité des déficits cognitifs, démasquant les troubles cognitifs précliniques due à des lésions bénignes de la MA, tandis que les petites LCV, observées chez 10% à 50% des témoins âgés intacts cognitivement, ne sont pas susceptibles d'expliquer une cause unique de troubles cognitifs (12,25,66). En raison de la grande variabilité des LCV et ses facteurs causaux, il existe une grande variabilité entre les études concernant les LCV spécifiques pour différents types de troubles cognitifs, d'où l'importance de méthodes diagnostiques complémentaires.

Le type et la prévalence moyenne des LCV dans la MA, la PV, les troubles cognitifs mixtes et les témoins âgés sont présentés dans le Tableau 2.

**Tableau 2. Lésions communes pour Maladie d'Alzheimer (MA), Pathologie vasculaire (PV), troubles cognitifs mixtes (MIX) et groupe contrôle de personnes âgées (données compilées à partir de 70 études) (65).**

<b>Caractéristiques pathologiques</b>	<b>AD [%]</b>	<b>PV [%]</b>	<b>MIX [%]</b>	<b>Groupe contrôle [%]</b>
Angiopathie amyloïde cérébrale	98	30	~90	23-45
Maladie des petits vaisseaux	~50	>50	>50	~20
Infarctus multiples, lobaires ou volumineux	10-20	50-70	50-60	>10
Microinfarctus / lacunes	30-46	70	60-70	17-21
Hémorragie intracérébrale	10-15	15	10	1-2
Lésions de la substance blanche	40	80	70-80	<20
MCV / athérosclérose	45-60	60	~60	30-53

Le travail diagnostique des patients atteints de troubles cognitifs peut être difficile au stade précoce, lorsque le diagnostic différentiel est encore large et comprend un vieillissement normal. La TEP au F-fluorodésoxyglucose (FDG) mesure l'absorption du glucose par les neurones et les cellules gliales et est sensible au dysfonctionnement synaptique. Une TEP au FDG normale exclut virtuellement un diagnostic de maladie neurodégénérative.

Une scintigraphie positive, à l'inverse, suggère une maladie d'Alzheimer si le modèle est temporo-pariétal et cingulaire postérieur, et une démence frontotemporale si le modèle est antérieur ou asymétrique, ou les deux. En fin de compte, une interprétation précise de la TEP au FDG chez les patients atteints de troubles cognitifs ne repose pas sur la présence ou l'absence d'hypométabolisme d'une seule région, mais devrait plutôt prendre en compte le pattern de l'hypométabolisme dans tout le cortex (1).

La MA est caractérisée par une altération régionale du métabolisme cérébral du glucose dans les zones d'association néocorticale (cortex cingulaire postérieur, précunéus, temporopariétal et cortex préfrontal), alors que le cortex visuel et sensorimoteur primaire, les noyaux gris centraux et le cervelet sont relativement bien préservés (67).

Chez les patients avec une pathologie vasculaire, une réduction significative du métabolisme glucosique par rapport aux patients normaux a été observée dans les régions cérébrales étendues (cortex frontal moyen, cortex temporopariétal, noyaux gris centraux, cervelet et tronc cérébral). Dans les zones sous-corticales et le cortex sensorimoteur primaire, cet hypométabolisme était plus marqué que dans la MA alors que les zones d'association étaient moins touchées que dans la MA (68).

La détection des changements précoces de la MA est devenue une réalité avec l'apparition des traceurs TEP amyloïdes et de divers ligands  $A\beta$ , par exemple le Pittsburgh Imaging Compound B (PiB), le fluorbétapir, le fluorbetaben et le flutémétamol. Plusieurs études ont illustré comment l'imagerie TEP amyloïde améliorera la différenciation entre la MA et les cas mixtes de MA + PV (12,69).

La scintigraphie cérébrale à l'ioflupane, plus couramment nommée par le nom commercial du radiotraceur utilisé (DaTSCAN), est une imagerie cérébrale fonctionnelle qui étudie le système dopaminergique et qui est proposée pour le diagnostic de la maladie de Parkinson et la démence à corps de Lewy. Chez les patients présentant un syndrome parkinsonien cliniquement douteux, DaTSCAN peut contribuer au diagnostic différentiel entre une démence à corps de Lewy probable et la maladie d'Alzheimer (70).

## 2.6 Question de recherche

La question de recherche est de comprendre les mécanismes par lesquels les facteurs de risque cardio et cérébro-vasculaire peuvent activer des voies menant à des lésions neurodégénératives. Les données sur leur influence sur les anomalies vasculaires et la pathologie de la MA une fois que la maladie est manifeste sont rares.

## 2.7 Objectif

L'objectif principal de cette étude était de déterminer l'impact des facteurs de risque cardiovasculaire individuels sur plusieurs biomarqueurs comprenant le LCR avec A $\beta$ 42, t-Tau et p-Tau, les lésions de la substance blanche, le volume hippocampique et les lésions structurales à type de microbleeds, lacunes et séquelles d'AVC chez les patients souffrant de troubles cognitifs.

L'objectif secondaire, était d'étudier le pattern du métabolisme cérébral au TEP FDG en fonction de l'étiologie des troubles cognitifs.

## CARDIOVASCULAR RISK FACTORS AND THEIR INFLUENCE ON NEURODEGENERATIVE AND VASCULAR BIOMARKERS IN PATIENTS WITH COGNITIVE IMPAIRMENT: a retrospective study of 100 patients who received a lumbar puncture

I. Bulubas, MD<sup>1,2</sup>; A. Benetos, MD, PhD<sup>1,2,3</sup>; C. Labat, PhD<sup>3</sup>; A. Kearney-Schwartz, MD<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Université de Lorraine, Faculté de Médecine de Nancy, 9, avenue de la Forêt de Haye, 54505 Vandoeuvre-Les-Nancy, France

<sup>2</sup>CHRU de Nancy, Service de Gériatrie, 5, rue du Morvan, 54500 Vandoeuvre-Les-Nancy, France

<sup>3</sup>INSERM U1116, Université de Lorraine, Nancy, France

---

### Abstract

**Background:** Alzheimer's disease (AD) is worsened by the presence of vascular risk factors. Since the cardiovascular disease has established treatment options and the cardiovascular risk factors are modifiable, focusing on the association between vascular disease and AD may provide pathways to prevent or delay AD in elderly.

**Objective:** To investigate the possible interactions between vascular risk factors and biomarkers of vascular encephalopathy and Alzheimer's pathology.

**Methods:** This is a retrospective analysis of a cohort of 100 patients who received a lumbar puncture for diagnostic purpose in a memory clinic in Nancy, France. We studied as a measure of vascular impact, the white matter hyperintensities (WMH) and structural lesions such as microbleeds, lacunae and infarcts. As for Alzheimer disease (AD), the cerebrospinal fluid (CSF) markers, hippocampal volume, and the metabolic pattern on FDG PET scan were analysed.

**Results:** The CSF biomarkers were altered in AD in a proportion of 79.03% with a negative correlation between age and A $\beta$ 42 ( $p < .05$ ), while in vascular pathology, more WMH were present ( $p < .001$ ). Hippocampal volume was smaller in patients with coronary disease ( $p < .05$ ) and infarcts were more common in patients with stroke ( $p < .01$ ). There was no association between CSF biomarker values and vascular abnormalities. In contrast, there is a positive correlation between hippocampal atrophy and WMH ( $p < .05$ ). There was a lower t-Tau level in CSF in the hypertension group, which may reflect a salutary effect of antihypertensive medication against AD-associated neuropathology. Patients with the diagnosis of AD present significantly more frequently a hypometabolism in the fronto-parietal cortex ( $p = .05$ ) and in posterior association area ( $p < .05$ ). Hypometabolism is most marked in the basal ganglia, thalamus, and cerebellum ( $p < .05$ ,  $p < .01$ ,  $p < .01$ ) in patients with vascular disease.

**Conclusion:** Our data suggest that different vascular risk factors have different impact on vascular disease and Alzheimer's disease.

---

### Introduction

Alzheimer's Disease (AD) is the most common neurodegenerative disorder in the elderly population, but therapeutic solutions are still being sought. AD has a complex pathophysiology. To understand the mechanism of the disease and the keys to treatment, research is progressively focusing on the earliest phases of the disease<sup>1</sup> by looking at the risk factors.

Increasingly, the role of cardiovascular disease (CVD) is also recognized as an important etiologic feature of AD. Indeed, many studies have shown the importance of vascular pathology in AD<sup>2-6</sup>. Since CVD has established treatment options and CVD risk factors are modifiable,

focusing on the association between vascular disease and AD may provide pathways to prevent or delay AD in elderly.

It is well recognized, that with age, the prevalence of AD and coincident CVD increases<sup>7</sup>, to the extent that 50 to 84% of the brains of deceased people aged 80 to 90 years and older have significant cerebrovascular damage<sup>8</sup>. Cerebrovascular disease commonly occurs in the brains of older people without dementia and patients with AD. The burden of vascular and AD-type pathologies are major and independent causes of dementia in the elderly, suggesting additive or synergistic effects of the two types of lesions on cognitive impairment<sup>2,3,7,9,10</sup>.

Epidemiological studies have shown that AD and CVD share common risk factors such as hypertension in midlife, diabetes mellitus, smoking, apolipoprotein E (ApoE)  $\epsilon$ 4 isoforms, hypercholesterolemia, homocysteinemia and age<sup>8,9,11,12</sup>. Cardiovascular conditions, such as atrial fibrillation and congestive heart failure, have also been linked to the pathogenesis and progression of AD and are among the most important modifiable risk factors for AD<sup>2,3,7,13</sup>.

Until now, most studies have focused on the link between the above risk factors and the onset of the dementia. However, data on their impact on vascular abnormalities and AD pathology once the disease manifests, is scarce.

Senile plaques and neuronal tangles are considered essential features of AD, but cerebrovascular pathology is also common<sup>2</sup>. Besides Amyloid-PET, there are measurable markers of neurodegeneration or neuronal injury in cerebrospinal fluid (CSF) like Amyloid- $\beta$ -42 (A $\beta$ 42) and tau-protein. In neurodegenerative disorders like AD, lowered CSF A $\beta$ 42 indicates increased cortical A $\beta$  load detectable using PET. In contrast to A $\beta$ 42, Tau-protein (t-Tau) and its hyperphosphorylated form tau181P (p-Tau) are elevated in CSF and allow detection of disease-specific pathology several years before the stage of dementia<sup>1</sup>.

The white matter hyperintensities (WMH) in T2 and FLAIR MRI sequences are usually bilateral and symmetrical. Long considered benign and related to senescence, these radiological abnormalities are currently considered to be the main culprits of cognitive symptoms and gait disturbances in vascular dementia. The LADIS (Leukoaraiosis And DISability) study showed that the presence of WML of presumed vascular origin on MRI in asymptomatic patients doubled the risk of dependence over a period of three years<sup>14</sup>. Measuring hippocampal volume (HV) by magnetic resonance imaging serves as another correlate of neurodegeneration<sup>10</sup>.

Diagnosing patients with cognitive impairment can be difficult at the early stage when the differential diagnosis is still broad and includes normal aging. F-fluorodeoxyglucose (FDG) PET measures glucose uptake by neurons and glial cells and is sensitive to synaptic dysfunction. Normal FDG PET virtually excludes a diagnosis of neurodegenerative disease.

A positive scintigraphy, on the other hand, suggests Alzheimer's disease if the model is temporoparietal and posterior cingulate, and frontotemporal dementia if the model is anterior or asymmetric, or both. Ultimately, an accurate interpretation of FDG PET in patients with dementia does not rely on the presence or absence of single region hypometabolism, but rather should consider the pattern of hypometabolism throughout the cortex<sup>1</sup>.

The objective of this study was to determine the impact of individual cardiovascular risk factors on several biomarkers including CSF biomarkers and anatomical and functional imaging in patients with cognitive decline.

## Methods

### Participants

We conducted a retrospective cross-sectional study of 100 subjects who underwent a lumbar puncture (LP) during their diagnostic work-up at Geriatric Department's memory clinic of University Hospital of Nancy, France. The eligible participants were patients consulting from January 2018 to April 2019. The study was carried out using the patient files available in the hospital database and the most recent CIMA (Corpus d'Information Maladie d'Alzheimer) sheets from the National Alzheimer Bank which provides the latest probable diagnosis based on the available results. All patients consulting in the memory clinic in University Hospital of Nancy have given written consent for future retrospective studies based on their data.

All patients who underwent LP during this period were analysed. We excluded patients who performed depletive lumbar punctures for the diagnosis of normal pressure hydrocephalus (4 patients) and 1 patient with progressive neoplasia.

### Demographic and frailty data

We collected demographic data and the available criteria of frailty: history of falls in the last 6 months, the malnutrition score MNA ( Mini Nutritional Assessment), BMI (Body Mass Index) kg / cm<sup>2</sup>, history of orthostatic hypotension, the IADL (Instrumental activity of daily living) score divided in the detection and consequence part, cognitive status by using the available MMSE score contemporary to lumbar puncture and biological values as haemoglobin (Hb g/dl), creatinine mg/L, glomerular filtration rate (GFR ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) assessed by MDRD equation, total cholesterol g/l, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol g/l, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol g/l, glycated haemoglobin (HbA1c %), C- reactive protein (CRP mg / ml), albumin g/l.

### CSF-measures

In order to be diagnosed and categorized, the patients got CSF measures of A $\beta$ 42 pg / ml (N> 700 pg / ml), t-Tau pg / ml (N <350 pg / ml), p-Tau pg / ml (N <60 pg / ml), the ratio A $\beta$ 42 / p-Tau (N> 9), A $\beta$ 40 pg / ml and the ratio A $\beta$ 42 / A $\beta$ 40 (N> 0.07). According to the CSF values we have distinguished 4 possible CSF profiles: normal profile, profile suggestive of Alzheimer's disease, isolated amyloidopathy or isolated tauopathy.

### Assessment of cardiovascular risk factors

In this retrospective study we incorporated the four major cardiovascular risk factors: hypertension, diabetes, coronary heart disease and stroke. Hypertension was established by a documented former diagnosis and/or the intake of antihypertensive medications. Diabetes was

defined by the use of insulin, oral antidiabetic medications or a documented former diagnosis. Coronary heart disease and stroke were established by the documented data. We also collected the information about the statin intake, as an indirect sign of hyperlipidemia; and the usage of antiplatelet drugs, as a marker of an arteriopathy.

### **3D Diagnosis**

The participants received a 3-level diagnosis according to CIMA which describes the stage of the disease, the syndromic presentation, and the probable etiological diagnosis. We present the details of this diagnostic approach and the possible choices.

1. stage: Mild cognitive disorder (DSM V); Major cognitive disorder (DSM V); Isolated cognitive complaint; Other case; Not applicable.

2. the syndromic presentation: Cognitive dominant/Amnesic, Cognitive dominant / non-Amnesic, language disorders in the foreground; Cognitive dominant / non-Amnesic - visual disturbance in the foreground; Dysexecutive cognitive syndrome or / and behavioural predominant; Other dominant clinical presentation; Diffuse presentation; pending diagnosis.

3. etiological diagnosis: Probable Alzheimer's disease (clinical), Probable Alzheimer's disease (with positive CSF), Certain Alzheimer's disease (Genetic), Lewy body disease, Parkinson's disease, Fronto-Temporal Lobar Degeneration, Progressive supranuclear palsy, Cortico-basal degeneration etc. The clinician can select maximum 3 possible etiological diagnoses out of 43 possibilities (Annexe 1).

### **Neuroimaging techniques**

All participants received anatomical neuroimaging, preferably an MRI or, if contraindicated or unavailable, a CT scan. WMH were evaluated in the periventricular space according to the rating scale for age-related white matter changes (ARWMC) also known as the Fazekas score. The scale consists of 4 values from 0 (no lesions) to 3 (lesions of an entire region or confluent lesions). We also collected the information regarding the presence of brain atrophy, infarcts, lacunes and microbleeds.

We gathered the data that points towards the presence of hypometabolism in different brain areas on underwent (F-18) -fluroro-2-deoxyglucose (FDG) Positron Emission Tomography (PET): prefrontal cortex, frontotemporal, fronto-parietal, insulo-opercular, posterior association area, posterior cingulum, praecuneus, internal temporal areas, central gray nuclei, thalamus, cerebellum and temporo-parieto-occipital cortex.

### **Statistics**

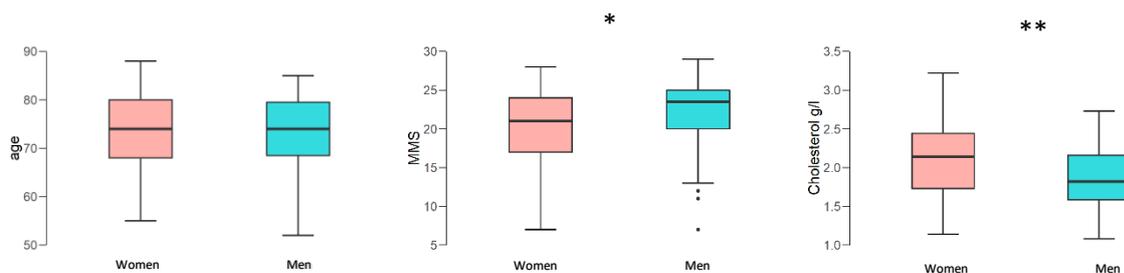
We performed descriptive data analysis. Statistical analyses for two-group comparisons were performed with the Mann-Whitney U test for the quantitative variables and with a chi-squared for the qualitative data. Parametric Pearson's test was used to determine possible correlations. We set the significance level at 0.05. Statistical analysis was performed using NCSS9 statistical software.

## Results

Our population consists of 100 patients of which 47 % were men. The mean age was  $73.5 \pm 8.0$  years. Mean MMSE was  $21.4 \pm 4.9$ . Tables 1, 2, 3 show the details of demographic, clinical and biomarker data for the groups under consideration.

In terms of gender analysis, MMSE was higher in men ( $22.27 \pm 4.78$  vs  $20.53 \pm 4.98$ ,  $p < .05$ ), total cholesterol values were higher in women ( $2.11 \pm 0.44$  vs  $1.85 \pm 0.41$  g/l,  $p < .01$ ) with also a higher HDL level in women ( $0.62 \pm 0.18$  vs  $0.48 \pm 0.10$  g/l,  $p < .01$ ), with no significant difference for LDL. We noted higher CRP values in women ( $4.47 \pm 5.8$  vs  $2.53 \pm 3.39$  mg/l,  $p < .05$ ). Of the total of 12 patients with ischemic heart disease (IHD), 91.7% were male,  $p < .001$  (Figure 1). No difference for other parameters.

The analysis also showed lack of significant age difference for demographic parameters, cardiovascular risk factors, and etiologic diagnosis when the population was studied according to the health conditions (not showed). Studying the Pearson bivariate correlation, a negative correlation is observed between age and A $\beta$ 42 level ( $r = -0.202$ ,  $p < .05$ ) (Figure 1).



**Figure 1.** Analysis of age, MMSE and cholesterol value according to sex, \*  $p < .05$ , \*\*  $p < .01$ , \*\*\*  $p < .001$ .

The incidence of diabetes, hypertension, IHD, and stroke was 13%, 52%, 12%, and 11%.

Diabetes was reported for 13 participants, with higher frequency among younger women, i.e. below the mean age of  $70.8 \pm 8.4$  years. Diabetes had a higher prevalence among patients with diffuse clinical presentation. Diabetic patients were more likely taking 5 or more drugs with higher statin intake, and as expected, with a significantly higher HbA1c value (Table 1 and 2).

Drug-requiring hypertension was reported in 52 patients, both male and female, with a mean age of  $74.9 \pm 7.1$  years. As in the case of diabetes, it is the diffuse presentation more common among other clinical presentations. Hypertensive patients take  $\geq 5$  drugs, more frequently statins and antiplatelet therapy. The frequency of IHD is higher in hypertensives (19.2% vs. 4.2%,  $p < .05$ ). Hypertensive patients registered lower GFR and higher BMI ( $27.1 \pm 4.9$  vs  $23.8 \pm 4.0$  kg/m<sup>2</sup>,  $p < .001$ ). Hypertension promotes microbleeds ( $p = .05$ ) and is inversely associated with brain atrophy ( $p < .05$ ) (Table 4).

**Table 1. Demographics and clinical data in correlation with the cardiovascular risk factors (Mean  $\pm$  SD; %; \*  $p < .05$ , \*\*  $p < .01$ , \*\*\*  $p < .001$ ).**

	All (N=100)	Diabetes - (N=87)	Diabetes + (N=13)	HTN - (N=48)	HTN + (N=52)	IHD - (N=88)	IHD + (N=12)	Stroke - (N=89)	Stroke + (N=11)
Men (%)	47 (47.0)	42(48.3)	5 (38.5)	21 (43.8)	26 (50.0)	<b>36(40.9)</b>	<b>11 (91.7)***</b>	41 (46.1)	6 (54.5)
Age (years)	73.5 $\pm$ 8.0	73.8 $\pm$ 7.9	70.8 $\pm$ 8.4	71.9 $\pm$ 8.7	74.9 $\pm$ 7.1	73.2 $\pm$ 8.3	75.1 $\pm$ 6.1	72.9 $\pm$ 8.1	77.5 $\pm$ 5.9
MMSE	21.4 $\pm$ 4.9	21.6 $\pm$ 4.9	19.8 $\pm$ 5.4	21.7 $\pm$ 4.5	21.0 $\pm$ 5.3	21.3 $\pm$ 4.9	21.7 $\pm$ 5.3	21.2 $\pm$ 4.9	22.4 $\pm$ 5.2
IADL det	2.9 $\pm$ 1.2	2.6 $\pm$ 1.3	2.6 $\pm$ 1.0	<b>3.1 <math>\pm</math> 1.1</b>	<b>2.6 <math>\pm</math> 1.3*</b>	2.9 $\pm$ 1.2	3.0 $\pm$ 1.3	2.9 $\pm$ 1.3	2.64 $\pm$ 1.12
IADL cons	2.5 $\pm$ 1.3	2.5 $\pm$ 1.4	2.6 $\pm$ 1.1	2.7 $\pm$ 1.4	2.43 $\pm$ 1.37	2.6 $\pm$ 1.4	1.9 $\pm$ 1.2	2.6 $\pm$ 1.3	1.64 $\pm$ 1.80
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.5 $\pm$ 4.7	25.2 $\pm$ 4.6	27.9 $\pm$ 5.3	<b>23.8 <math>\pm</math> 4.0</b>	<b>27.1 <math>\pm</math> 4.9***</b>	25.4 $\pm$ 5.0	26.1 $\pm$ 2.4	25.4 $\pm$ 4.9	26.4 $\pm$ 3.4
Diabetes (%)	13 (13.0)	0.0	13 (100.0)	3 (6.3)	10(19.2)	11 (12.5)	21 (6.7)	13 (14.6)	0.0
HTN (%)	52(52.0)	42 (48.3)	10 (76.9)	0.0	52 (100.0)	<b>42 (47.7)</b>	<b>10 (83.3)*</b>	45 (50.6)	7 (63.6)
IHD (%)	12 (12.0)	10 (11.5)	2 (15.4)	<b>2 (4.2)</b>	<b>10 (19.2)*</b>	0.0	12 (100.0)	11 (12.4)	1 (9.1)
Stroke (%)	11 (11.0)	11(12.6)	0.0	4 (8.3)	7 (13.5)	10 (11.4)	1 (8.3)	0.0	11 (100.0)
Polypharmacy	48 (48.0)	<b>38 (43.7)</b>	<b>10 (76.9)*</b>	<b>10 (20.8)</b>	<b>38 (73.1)***</b>	<b>38 (43.2)</b>	<b>10 (83.3)**</b>	40 (44.9)	8 (72.7)
Statins (%)	45 (45.0)	<b>35 (40.2)</b>	<b>10 (76.9)*</b>	<b>12 (25.0)</b>	<b>33 (63.5)***</b>	<b>33 (37.5)</b>	<b>12 (100.0)***</b>	<b>37 (41.6)</b>	<b>8 (72.7)*</b>
Antiplatelet drugs (%)	37 (37.0)	32(36.8)	5 (38.5)	<b>13 (27.1)</b>	<b>24 (46.2)*</b>	<b>25 (28.4)</b>	<b>12 (100.0)***</b>	<b>29 (32.6)</b>	<b>8 (72.7)**</b>
OHYPO (%)	21 (21.9)	20 (24.1)	1 (7.7)	12 (26.1)	9 (18.0)	17 (20.2)	4 (33.3)	19 (22.1)	2 (20.0)

**Abbreviations:** MMSE, mini mental state examination; IADL det, Instrumental activity of daily living detection; IADL cons, Instrumental activity of daily living consequence; BMI, body mass index; IHD, ischemic heart disease; HTN, hypertension; OHYPO, orthostatic hypotension

Ischemic heart disease (angina and / or heart attack) was reported for 12 participants. This condition was encountered less frequently in women (8.3%). IHD was more prevalent for those with major neurocognitive disorder, although there was no statistically significant correlation. As seen in hypertensive patients, polypharmacy is more common, with higher aspirin and statins intake and with lower cholesterol levels, as well as albumin level. The Scheltens hippocampal atrophy score is higher than in patients without hypertension (2.45  $\pm$  1.13 vs 1.75  $\pm$  1.10,  $p < .05$ ) (Table 4). These results were consistent in the sensitivity analysis.

Stroke was reported for 11 participants, with a male majority (54.5%) and an older-than-average population, with no significant difference by sex or age. All stroke victims with available imaging (5/11) showed neuropathological signs of ischemia such as infarcts and lacunes. We observed a significant inverse relationship between stroke and brain atrophy, being more significant in patients without stroke records (75.0% vs 33.3%,  $p < .05$ ). As expected, stroke had the strongest association with the diagnosis of vascular pathology ( $p < .05$ ). Patients with a history of stroke, significantly more frequently took antiplatelet and lipid-lowering treatment with lower total cholesterol and LDL. The cognitive status of the 2 groups was similar.

**Table 2. Biological biomarkers data in CSF and blood for the different groups under consideration (Mean  $\pm$  SD; %; \*  $p < .05$ , \*\*  $p < .01$ , \*\*\*  $p < .001$ ).**

	All (N=100)	Diabetes - (N=87)	Diabetes+ (N=13)	HTN - (N=48)	HTN + (N=52)	IHD - (N=88)	IHD + (N=12)	Stroke - (N=89)	Stroke + (N=11)
A $\beta$ 42 (pg/ml)	673 $\pm$ 270	672 $\pm$ 273	680 $\pm$ 258	692 $\pm$ 317	655 $\pm$ 220	681 $\pm$ 275	614 $\pm$ 234	671 $\pm$ 274	685 $\pm$ 248
t-Tau (pg/ml)	539 $\pm$ 422	538 $\pm$ 392	549 $\pm$ 605	<b>622 <math>\pm</math> 484</b>	<b>461 <math>\pm</math> 340*</b>	549 $\pm$ 443	471 $\pm$ 215	526 $\pm$ 391	645 $\pm$ 631
p-Tau (pg/ml)	73.4 $\pm$ 35.2	74.6 $\pm$ 34.2	65.5 $\pm$ 41.9	80.2 $\pm$ 39.7	67.2 $\pm$ 29.5	73.8 $\pm$ 36.6	70.3 $\pm$ 23.8	71.0 $\pm$ 32.6	93.1 $\pm$ 49.8
Hb (g/dl)	14.0 $\pm$ 1.3	14.0 $\pm$ 1.1	13.6 $\pm$ 2.1	14.1 $\pm$ 1.2	13.9 $\pm$ 1.4	14.0 $\pm$ 1.2	13.6 $\pm$ 1.7	14.0 $\pm$ 1.3	13.7 $\pm$ 0.9
MDRD eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	78.6 $\pm$ 15.8	79.3 $\pm$ 15.9	74.4 $\pm$ 15.5	<b>84.6 <math>\pm</math> 14.6</b>	<b>73.0 <math>\pm</math> 15.0***</b>	79.7 $\pm$ 15.1	71.1 $\pm$ 19.2	79.6 $\pm$ 15.4	71.3 $\pm$ 18.3
Cholesterol (g/l)	1.9 $\pm$ 0.4	1.9 $\pm$ 0.4	1.9 $\pm$ 0.6	2.0 $\pm$ 0.4	1.9 $\pm$ 0.4	<b>2.1 <math>\pm</math> 0.4</b>	<b>1.5 <math>\pm</math> 0.2***</b>	<b>2.0 <math>\pm</math> 0.5</b>	<b>1.65 <math>\pm</math> 0.20***</b>
LDL (g/l)	1.3 $\pm$ 0.4	1.3 $\pm$ 0.4	1.2 $\pm$ 0.6	1.3 $\pm$ 0.4	1.2 $\pm$ 0.4	<b>1.3 <math>\pm</math> 0.4</b>	<b>0.8 <math>\pm</math> 0.3***</b>	<b>1.3 <math>\pm</math> 0.4</b>	<b>0.96 <math>\pm</math> 0.24*</b>
HDL (g/l)	0.5 $\pm$ 0.2	0.5 $\pm$ 0.1	0.5 $\pm$ 0.2	0.6 $\pm$ 0.2	0.5 $\pm$ 0.1	<b>0.5 <math>\pm</math> 0.1</b>	<b>0.4 <math>\pm</math> 0.1*</b>	0.5 $\pm$ 0.1	0.52 $\pm$ 0.07
Hba1c (%)	6.7 $\pm$ 1.4	<b>5.7 <math>\pm</math> 0.2</b>	<b>7.4 <math>\pm</math> 1.4*</b>	6.5 $\pm$ 1.4	6.8 $\pm$ 1.4	6.6 $\pm$ 1.3	<sup>a</sup>	6.9 $\pm$ 1.4	5.90 $\pm$ 0.28
CRP (mg/ml)	3.5 $\pm$ 4.9	3.3 $\pm$ 5.0	4.5 $\pm$ 3.7	3.8 $\pm$ 5.8	3.29 $\pm$ 3.9	3.7 $\pm$ 5.2	2.16 $\pm$ 1.50	3.6 $\pm$ 5.1	2.76 $\pm$ 2.95
Albumin (mg/ml)	41.5 $\pm$ 4.2	41.6 $\pm$ 4.0	40.1 $\pm$ 5.1	41.7 $\pm$ 3.5	41.2 $\pm$ 4.8	<b>41.9 <math>\pm</math> 4.2</b>	<b>38.6 <math>\pm</math> 3.3**</b>	41.4 $\pm$ 4.1	42.2 $\pm$ 5.1

**Abbreviations:** HTN, hypertension; IHD, ischemic heart disease; A $\beta$ 42, amyloid beta 42; t-Tau, total Tau protein; p-Tau, phosphorylated Tau protein; MDRD, modified of diet in renal disease equation 4; eGFR, estimated glomerular filtration rate; LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein; Hba1c, glycated hemoglobin; CRP, C-reactive protein; <sup>a</sup> one record available

All subjects were sampled for an analysis to assess whether the CVRF predict the neurodegenerative pathology by analysing the CSF and imaging markers. No differences were found between the CSF values and the diabetes, IHD and stroke. On the other hand, hypertension was associated with a lower t-Tau value (461  $\pm$  340 vs 622  $\pm$  484 pg / ml,  $p < .05$ ) (Table 2). As expected, we note the presence of a negative correlation between A $\beta$ 42 and the t-Tau and p-Tau proteins ( $r = -0.219$ ,  $p < .05$ ;  $r = -0.219$ ,  $p < .05$  respectively) and also an expected association between t-Tau and p-Tau ( $r = 0.889$ ,  $p < 0.001$ ). Participants with a lower BMI presented higher t-Tau and p-Tau values ( $r = -0.232$ ,  $p < .05$  and  $r = -0.275$ ,  $p < .01$  respectively). Additionally, in subjects with a more severe WMH, the hippocampus was smaller compared to those without ( $r = 0.304$ ;  $p < .01$ ). We noted a positive correlation between age and the Fazekas leukopathy score ( $r = 0.288$ ,  $p < .05$ ), as well as with the Scheltens hippocampal atrophy score ( $r = 0.226$ ,  $p < .05$ ). No further differences were found for CSF or imaging markers (Table 4 and Figure 2).

The participants were classified into 2 groups according to the cognitive status indicated on the CIMA files. Out of 100 patients, 38 had mild neurocognitive disorders (mild NCD) and 62 major neurocognitive disorders (major NCD) with a significantly lower MMSE and IADL score (Table 3). Subjects with major NCD more frequently presented a CSF profile compatible with AD (59.7% vs 36.8%,  $p < .05$ ) which corresponds to A $\beta$ 42 values  $\leq 700$  pg/ml, t-Tau  $\geq$

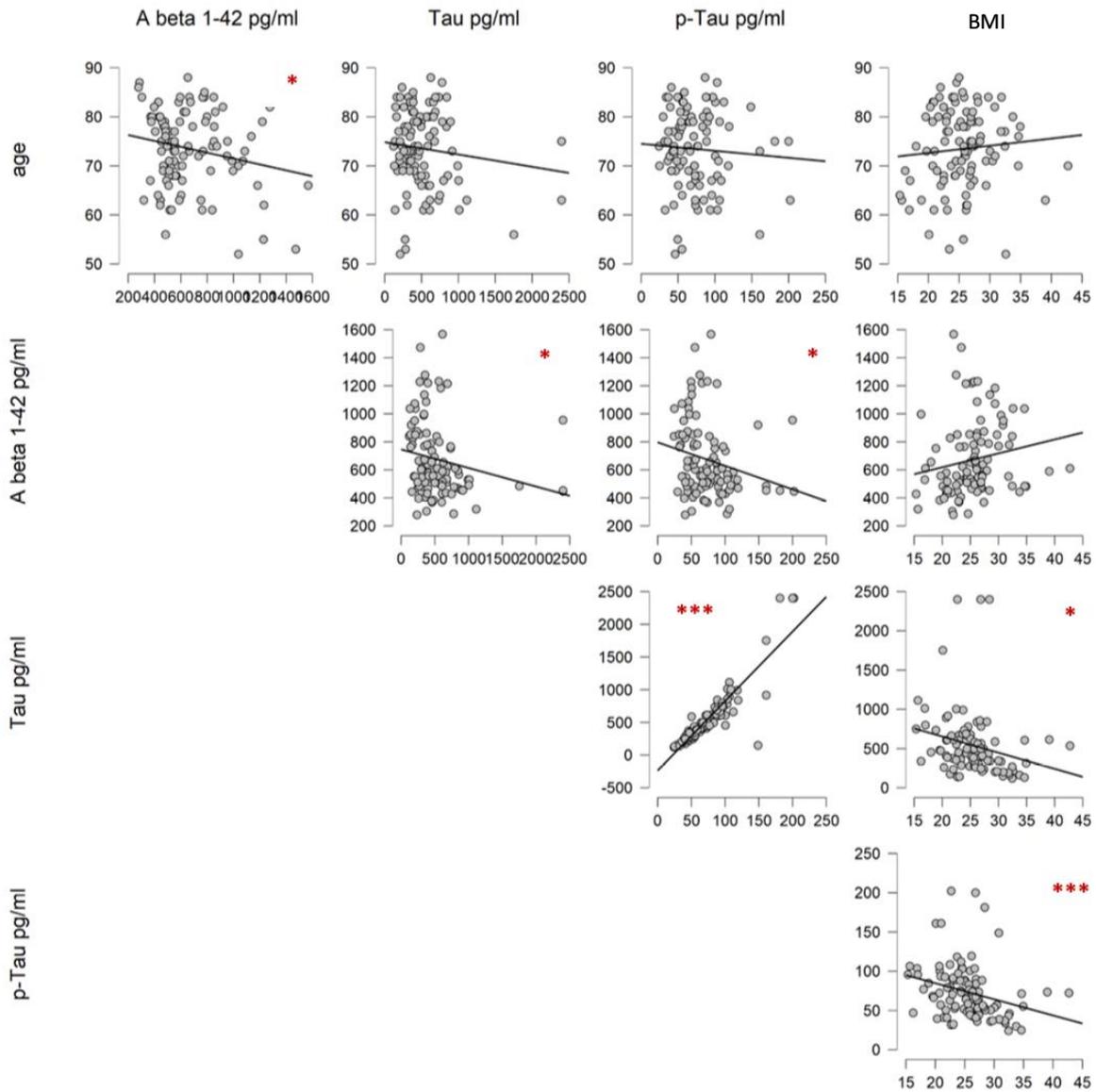


Figure 2. Correlation between age, CSF A beta 1-42, total Tau (Tau) and its hyperphosphorylated form tau181P (p-TAU) and the Body Mass Index (BMI), \*  $p < .05$ , \*\*  $p < .01$ , \*\*\*  $p < .001$ .

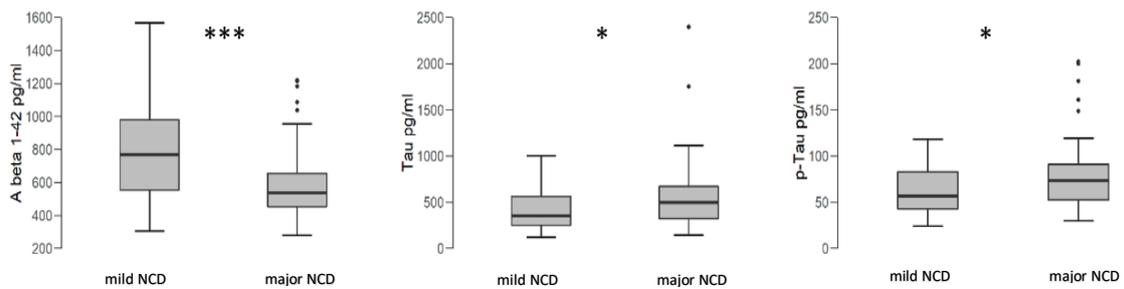


Figure 3. Cognitive status and relation to CSF biomarkers ( $A\beta_{42}$ , t-Tau et p-Tau), \*  $p < .05$ , \*\*  $p < .01$ , \*\*\*  $p < .001$ .

350 pg / ml and p-Tau  $\geq$  60 pg / ml (Figure 3). The mild NCD group encountered more normal CSF profiles (47.4% vs 19.4%,  $p < .01$ ) and a tendency to present clinically a dominant amnesia (52.6% vs 35.5%,  $p = .09$ ). Among subjects with major NCD, it was the diffuse presentation more frequently registered (18.4% participants vs 8.4%,  $p < .01$ ). The frequencies of different possible diagnoses and cerebrovascular lesions are showed in the Table 3.

*Table 3. Participants' demographics by cognitive status, \*  $p < .05$ , \*\*  $p < .01$ , \*\*\*  $p < .001$ .*

	Mild NCD		Major NCD	
	% (mean, SD)	n/N	% (mean, SD)	n/N
<b>Men (%)</b>	44.7	17/38	48.4	30/62
<b>Age (years)</b>	72.2 $\pm$ 7.7	38	74.2 $\pm$ 8.2	62
<b>MMSE</b>	<b>23.3 <math>\pm</math> 3.3</b>	<b>38</b>	<b>20.1 <math>\pm</math> 5.4</b>	<b>60**</b>
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25.2 $\pm$ 4.6	38	25.7 $\pm$ 4.8	62
<b>Orthostatic hypotension (%)</b>	22.2	8/36	21.7	13/60
<b>IADL detection</b>	<b>3.39 <math>\pm</math> 0.86</b>	<b>38</b>	<b>2.61 <math>\pm</math> 1.41</b>	<b>59*</b>
<b>IADL consequence</b>	<b>2.95 <math>\pm</math> 1.25</b>	<b>38</b>	<b>2.31 <math>\pm</math> 1.43</b>	<b>59*</b>
<i>Cardiovascular disease</i>				
<b>Diabetes (%)</b>	13.2	5/38	12.9	8/62
<b>Hypertension (%)</b>	50.0	19/38	53.2	33/62
<b>IHD (%)</b>	7.9	3/38	14.5	9/62
<b>Stroke (%)</b>	15.8	6/38	8.1	5/62
<i>CSF biomarker profile</i>				
<b>Normal (%)</b>	<b>47.4</b>	<b>18/38</b>	<b>19.4</b>	<b>12/62**</b>
<b>Alzheimer's disease (%)</b>	<b>36.8</b>	<b>14/38</b>	<b>59.7</b>	<b>37/62**</b>
<b>Amyloidopathy (%)</b>	5.3	2/38	11.3	7/62
<b>Tauopathy (%)</b>	10.5	4/38	9.7	6/62
<i>Etiological diagnosis</i>				
<b>Alzheimer's disease (%)</b>	<b>50.0</b>	<b>19/38</b>	<b>69.4</b>	<b>43/62*</b>
<b>Vascular pathology (%)</b>	23.7	9/38	29.0	18/62
<b>Anxious-depressive syndrome (%)</b>	<b>26.3</b>	<b>10/38</b>	<b>6.5</b>	<b>4/62**</b>
<b>TAU pathology (DLFT + DCB) (%)</b>	2.6	1/38	9.7	6/62
<b>Lewy body disease (%)</b>	0.0	0/38	8.1	5/62
<b>Parkinson disease (%)</b>	0.0	0/38	6.5	4/62
<b>Other diagnosis (%)</b>	10.5	4/38	3.2	2/62
<i>Cerebrovascular lesions</i>				
<b>MRI Fazekas Score</b>	1.32 $\pm$ 0.86	28	1.41 $\pm$ 0.90	37
<b>MRI Scheltens Score</b>	1.76 $\pm$ 1.21	34	1.90 $\pm$ 1.07	49
<b>Brain atrophy (%)</b>	61.1	11/18	75.0	21/28
<b>Brain infarcts (%)</b>	18.8	3/16	28.6	8/28
<b>Lacunae (%)</b>	25.0	4/16	15.4	4/26
<b>Microbleeds (%)</b>	18.8	3/16	15.4	4/26

**Abbreviations:** Mild NCD, mild neurocognitive disorder and Major NCD, major neurocognitive disorder. Categorical variables are presented as ratio (n / N where N stands for the number of records available for certain pathology) and proportions (%), for continuous variables, results are presented as mean $\pm$ standard deviation.

**Table 4. Characteristics of the cerebrovascular lesions by cardiovascular risk factors; \*  $p < .05$ , \*\*  $p < .01$ , \*\*\*  $p < .001$ .**

		<b>WMH</b> <i>mean±SD</i>	<b>HA</b> <i>mean±SD</i>	<b>BA</b> %	<b>Infarcts</b> %	<b>Lacunae</b> %	<b>MB</b> %
<b>All</b>		1.37 ± 0.88	1.84 ± 1.12	69.6	25.0	19.0	16.7
	n/N	65	83	32/46	1/4	4/21	1/6
<b>Diabetes -</b>		1.30 ± 0.84	1.81 ± 1.15	65.9	27.5	18.4	15.8
	n/N	57	72	27/41	11/4	7/38	3/19
<b>Diabetes +</b>		1.88 ± 0.99	2.09 ± 0.94	100.0	0.0	25.0	25.0
	n/N	8	11	1	0/4	1/4	1/4
<b>HTN -</b>		1.23 ± 0.68	1.76 ± 1.02	<b>85.7</b>	28.6	26.3	5.3
	n/N	30	38	<b>18/21*</b>	2/7	5/19	1/19
<b>HTN +</b>		1.49 ± 1.01	1.91 ± 1.20	56.0	21.7	13.0	<b>26.1</b>
	n/N	35	45	14/25	5/23	3/23	<b>6/23*</b>
<b>IHD -</b>		1.35 ± 0.84	1.75 ± 1.10	70.0	21.6	22.2	13.9
	n/N	55	72	28/40	8/37	2/9	5/36
<b>IHD +</b>		1.50 ± 1.08	<b>2.45 ± 1.13</b>	66.7	42.9	0.0	33.3
	n/N	10	<b>11*</b>	2/3	3/7	0/6	1/3
<b>Stroke -</b>		1.33 ± 0.88	1.82 ± 1.07	<b>75.0</b>	17.9	18.9	13.5
	n/N	55	72	<b>30/40*</b>	7/39	7/37	5/37
<b>Stroke +</b>		1.60 ± 0.84	2.00 ± 1.48	33.30	<b>80.0</b>	20.0	40.0
	n/N	10	11	2/6	<b>4/5**</b>	1/5	2/5

**Abbreviations:** WMH, white matter hyperintensities according to MRI Fazekas score, HA, hippocampal atrophy according to MRI Scheltens score; BA, brain atrophy; MB, microbleeds; HTN, hypertension; IHD, ischemic heart disease.

Categorical variables are presented as ratio (n / N where N stands for the number of records available for a certain pathology) and proportions (%), for continuous variables, results are presented as mean±standard deviation.

Concerning the areas of hypometabolism on the FDG PET, we mention the involvement of the internal temporal areas (41.8%), prefrontal cortex (40.0%), posterior associative areas (32.7%), praecuneus (29.6%), temporo-parieto-occipital cortex (27.3%) and posterior cingulum (23.6%) with a predominantly asymmetric pattern in 68.1% of cases.

There was no significant association between cardio and cerebrovascular disease and hypometabolism in different areas of the brain, apart from hypometabolism of the cerebellum in patients with IHD (4.1% vs 33.3%,  $p < .01$ ), but with an analysis carried out on a small number of subjects (6 patients with an available PET scan).

In accordance with the CIMA files, the main evoked diagnoses (maximum 3 concurrent diagnoses possible) were Probable Alzheimer (with biomarkers) (46%), Vascular cognitive disorders (22%), Clinically probable Alzheimer (16%), Depressive disorders (9%), Anxiety disorders (8%), Lewy body disease (5%), Parkinson's disease (4%), Cortico-basal degeneration (4%), Frontotemporal lobe degeneration (3%), Stroke (3%), Obstructive sleep apnea (OSA)

(3%), epilepsy and head trauma each with 2 patients. Only 1 patient for the following pathologies: Vascular pathology unrelated to atheroma, hydrocephalus, alcohol induced encephalopathy and non -alcohol induced encephalopathy.

We performed an analysis comparing the possible diagnoses and the results of lumbar puncture and imaging data (Table 5). We have grouped together some diagnoses to increase statistical power. Alzheimer's disease combines AD with positive biomarkers and clinically probable AD.

**Table 5. Frequency of brain lesions according to the etiologic diagnosis, \*  $p < .05$ , \*\*  $p < .01$ , \*\*\*  $p < .001$ .**

	<b>AD</b> N=62	<b>VP</b> N=27	<b>DAS</b> N=14	<b>PS</b> N=6	<b>TauP</b> N=7	<b>Other</b> N=6
<i>CSF biomarker profile</i>						
Normal (%)	<b>4.8***</b>	44.4	<b>64.2**</b>	50.0	42.9	<b>66.7*</b>
Alzheimer's disease (%)	<b>79.1***</b>	<b>29.6**</b>	<b>7.2***</b>	16.6	<b>0/7**</b>	33.3
Amyloidopathy (%)	12.9	11.2	14.3	16.7	14.3	0/6
Tauopathy (%)	<b>3.2**</b>	14.8	14.3	16.7	<b>42.8**</b>	0/6
<i>Cerebrovascular lesions</i>						
MRI Fazekas Score	1.4±0.8	<b>1.7±0.7***</b>	1.5±0.7	1.3±0.5	1.0±0.0	1.7±1.2
MRI Scheltens Score	1.9±1.1	1.9±0.9	1.3±0.8	2.0±1.4	1.2±0.8	2.2±1.6
Brain atrophy (%)	29/46	12/15	3/6	2/3	1/2	1/2
Brain infarcts (%)	28/44	<b>5/15**</b>	2/5	1/4	1/2	1/2
Lacunae (%)	27/42	5/15	0/5	0/3	0/1	0/2
Microbleeds (%)	27/42	2/15	1/5	1/3	0/1	1/2
<i>Cerebral hypometabolism</i>						
Prefrontal cortex	11/31	8/16	3/8	3/5	5/7	0/1
Fronto-temporal	1/31	1/16	0/8	0/5	0/7	0/1
Fronto-parietal	<b>2/31*</b>	2/16	2/8	1/5	<b>4/7***</b>	0/1
Insulo-opercular	6/31	4/16	1/8	0/5	1/7	0/1
Posterior associative areas	<b>14/31*</b>	4/16	0/8	3/5	1/7	0/1
Posterior cingulum	7/31	4/16	1/8	<b>3/5*</b>	1/7	0/1
Praecuneus	10/30	6/10	1/8	3/5	1/7	0/1
Internal temporal areas	14/31	6/16	3/8	2/5	2/7	0/1
Central gray nuclei	1/31	<b>3/16*</b>	0/8	1/5	1/7	0/1
Thalamus	1/31	<b>3/16**</b>	1/8	0/5	0/7	0/1
Cerebellum	2/31	<b>3/16*</b>	1/8	0/5	0/7	0/1
Temporo-parieto-occipital	7/31	5/16	1/7	2/5	0/7	0/1
Asymmetry	19/28	9/16	<b>7/7*</b>	3/4	5/7	0

**Abbreviations:** AD, Alzheimer's disease; VP, Vascular pathology; DAS, depression and anxiety syndrome; PS, Parkinson's syndrome (Lewy body disease and Parkinson's disease); TauP, Tau Pathologies; other, other diagnoses.

Categorical variables are presented as ratio (n / N where N stands for the number of records available for a certain pathology) and proportions (%), for continuous variables, results are presented as mean±standard deviation.

Vascular pathologies combine vascular cognitive disorders, vascular pathologies unrelated to atheroma, stroke, OSA. Anxiodepressive syndrome is made up of depressive disorders and anxiety disorders, Parkinson's syndrome is composed of Lewy body disease (LBD) and Parkinson's disease (PD), as for Tau pathologies, we summed the patients with Cortico-Basal Degeneration (CBD) and Frontotemporal Lobe degeneration (FTLD) (Table 5).

Out of 62 patients with a diagnosis of Alzheimer's disease, 79.1% have a CSF profile suggestive of AD vs 29.6% in patients with a diagnosis of vascular disease ( $p < .001$ ), 16.6% in patients with LBD + PD ( $p < .001$ ), 7.2% in the context of an anxiety-depressive syndrome ( $p < .001$ ). Isolated tauopathy is noted in patients with a diagnosis of Tau pathology (DBC and DLFT) in a proportion of 42.8%, with a significant difference with AD ( $p < .01$ ) and no difference in comparison with the ADS group or with PS.

Patients with the diagnosis of AD show more frequently a hypometabolism of the frontoparietal cortex ( $p < .05$ ) and of the posterior associative areas ( $p < .05$ ).

The Fazekas score is greater in patients with vascular pathology ( $p < .01$ ), as well as the brain infarcts ( $p < .01$ ), as for the brain metabolism, it is less marked in the basal ganglia, thalamus and cerebellum ( $p < .05$ ,  $p < .01$ ,  $p < .05$ ). Patients with Parkinson's syndrome had a marked hypometabolism in the posterior cingulum ( $p < .05$ ), while in tau pathologies, it was the frontoparietal hypometabolism more frequently encountered ( $p < .001$ ).

## Discussion

In this study, we explored the prevalence of vascular and neurodegenerative abnormalities in the spectrum of neurodegenerative and vascular dementias with particular attention to cardiovascular health status.

### CSF-measures

Not surprisingly, CSF biomarkers, e.g. elevated t-Tau, and p-Tau, and reduced A $\beta$ 42, were abnormal in AD, while vascular markers were disturbed in vascular pathology. This proves the validity of the diagnostic criteria used and the applicability of the different groups for the performed analyses.

Several CSF biomarkers have been studied, particularly in patients with AD and have shown promising results as a sensitive diagnostic tool; however, very few studies are still available for the other neurodegenerative pathologies. The candidate CSF biomarkers studied so far show conflicting results and lack specificity due to the heterogeneous nature and overlap with vascular dementia. In our attempt to analyse the vascular part involved in the pathogenesis of AD by looking at the levels of biomarkers at the CSF level, we did not find a significant difference. We found no association between diabetes and AD pathology, and we found no evidence of increased senile plaques or neurofibrillary degeneration via CSF biomarkers in people with hypertension, ischemic heart disease or stroke, unlike other studies<sup>15,16</sup>. However, there was substantially less t-Tau in the CSF in the hypertension group, suggestive a protective

effect. We did not find similar results in other studies, yet, one post-mortem research found that there was less Alzheimer disease neuropathology in medicated hypertensive than nonhypertensive persons and significantly less than in untreated hypertensive patients, suggesting a beneficial effect of antihypertensive medication against AD-associated neuropathology<sup>17</sup>.

The previous classification of DSM IV permitted the concept of mixed dementia. It consists of coincidence of AD and VP. Sheltens *and al.* reported that patients with mixed dementia are older than those with pure neurodegenerative or cerebrovascular disease<sup>1</sup>. In our study we did not observe a difference according to age and etiologic diagnosis. However, we noted a negative correlation between age and the level of A $\beta$ 42, which implies changes due to aging without repercussions on cognitive status. Studies show that about 20-30% of healthy elderly people have significant amyloid deposits and lower CSF A $\beta$ 42 values<sup>18</sup>. However, even if the CIMA files bearing the last diagnosis were completed during a consultation at 6 months on average after the realization of the LP, the follow up is too short to know how many people presenting a low level of A $\beta$ 42 have developed as a result a more significant cognitive impairment and if so, if it was different from the general aging population.

In total, out of the 100 patients, 51 had an AD profile according to CSF. It can be concluded that performing the CSF measures remains an important diagnostic tool that helps to diagnose, in our case, a little other than half of patients with homogeneous clinical expression.

### **Cardiovascular risk factors**

In our study, the diagnosis of AD (biological or clinical) was not related to the studied cardiovascular and cerebrovascular pathologies, insinuating the involvement of other mechanisms at the proteinopathy level, independent of cardiovascular risk factors. Some papers report an increased risk of AD in people with hypertension, diabetes, heart attack, and ischemic heart disease, and others report no association<sup>13,19,20</sup>. Our analysis confirms these last results.

Hypertension has been associated with certain vascular pathologies, particularly microbleeds. As expected, brain infarcts were seen more often in patients with stroke. Surprisingly, patients with hypertension and stroke had less brain atrophy, unlike many studies<sup>21-23</sup>. This result may be due to better control of risk factors by people with hypertension, including treated hypertension, or it can be explained by lack in statistical power.

We did not demonstrate a significant difference between CVD and the severity of leukopathy or hippocampal atrophy except for the ischemic heart disease with a higher Scheltens score which may suggest a participation of vascular disease in hippocampal atrophy, another diagnostic biomarker of AD. In the present study, higher Fazekas score, was associated with a smaller hippocampal volume (HV). A recent longitudinal study showed that the white matter lesions as well as the older age, lower BMI, cognitive impairment, and hypertension duration were found to be independent determinants of smaller HV<sup>24</sup>. Similarly, the microvascular lesions of the white matter quantified in MRI with the Fazekas score also reflect the chronic burden of vascular alterations on the brain. It suggests that blood pressure control in the earlier life, could prevent or delay the onset of cognitive impairment<sup>24</sup>.

## **Neuroimaging techniques**

Brain magnetic resonance imaging very frequently shows signal abnormalities in the white matter and cortex in the elderly. These anomalies are related to a degenerative pathology of the small vessels which can appear in an ischemic form (leucoaraiosis, lacunae and ischemic foci) or on a haemorrhagic side (micro-bleeding and hematomas). These lesions, which are part of the aging process, are aggravated by vascular risk factors<sup>25</sup>. In our study, only 8 patients were free from periventricular leukopathy (out of 65 records) and only 12 had normal hippocampal volumes (out of 83 records).

Another interesting result was the discovery of similar hippocampal atrophy in AD and vascular pathology (VP). There is not much evidence for the size of the hippocampus in VP, but a recent study reported a similar result. The hippocampus was found to be smaller in VP than in healthy controls, although larger than in AD<sup>26</sup>. The fact that we collected the results from reports given by different radiologists, could be the cause of the similar results in AD and VP. More precise methods of assessment by a sole neuroradiologist could highlight a difference between AD and VP.

The Fazekas score was found to be greater in patients with the diagnosis of vascular pathology, as the frequency of infarcts.

In patients with early-onset AD, areas of glucose hypometabolism have been observed frequently in the parietotemporal association cortices, posterior cingulate cortex, and praecuneus. As the disease progresses, the affected regions spread to involve the frontal cortices, while the metabolism in the striatum, thalamus, primary sensorimotor cortices, visual cortices and cerebellum are relatively preserved and which are more commonly affected in vascular dementia<sup>27</sup>.

In the presented study, we note the absence of significant difference between cerebrovascular pathologies and cerebral metabolism, except for hypometabolism of the cerebellum in patients with coronary heart disease.

Patients with the diagnosis of AD presented significantly more frequently hypometabolism at the fronto-parietal level and in the posterior association areas. In patients with VP, hypometabolism is more marked in the basal ganglia, thalamus, and cerebellum in agreement with data from the literature<sup>28</sup>. Patients with Parkinson's syndrome present a marked hypometabolism in the posterior cingulum, while Tau pathologies, registered a frontoparietal hypometabolism.

On the analysis according to the cognitive stage, we found a significant difference with a greater hypometabolism at the level of the prefrontal cortex and at the level of the posterior association areas in patients with major cognitive disorder, which confirms the data from the literature with frontal lobe involvement in the progression of the disease.

## **Interesting association with BMI**

Li J *and al.* reported that a high BMI was presented as a protective factor in the prospective cohort study with a follow-up of 20 years<sup>29</sup>. This result is supported by another prospective

20-year study<sup>30</sup>. In a prospective study of 1.3 million adults from Europe, North America and Asia, a higher BMI was associated with an increased risk of dementia when weight was measured 20 years before the diagnosis of dementia, but this association was found to be reversed when the BMI was assessed 10 years before the diagnosis of dementia<sup>30</sup>. In our study, no significant association was found between BMI and the biological or clinical diagnosis of Alzheimer's disease. However, there is a negative correlation between BMI and t-Tau and p-Tau values. The association was independent of cognitive impairment assessed by MMSE score solely. Vidoni *et al.* showed in their study that CSF A $\beta$ , t-Tau, t-Tau/ A $\beta$  ratio, and global PiB-PET scan (PET imaging using Pittsburgh Compound B) uptake were associated with BMI, with measures reflective of higher AD neuropathologic burden associated with lower BMI. These relationships were strongest in the MCI and no dementia groups<sup>31</sup>. Another study concluded the same results, suggesting that low and decreasing BMI is associated with CSF biomarkers of cerebral AD pathology in memory clinic patients with MCI or mild dementia<sup>32</sup>. When considered together with other clinical features, decreasing BMI may contribute to improve the diagnosis of AD at early clinical stages, and may indicate higher risk of rapid cognitive decline. Generally, individuals with cognitive impairment gradually lose weight due to a modified lifestyle and reduced food consumption<sup>33</sup> which may explain the tendency for tauopathy according to CSF results in our study. As BMI is also a marker of systemic energy metabolism, our findings are consistent with others that suggest that systemic metabolic changes are present early in the disease process<sup>24,31</sup>.

### **Limits of the study**

Our study had several limits. It is a retrospective study, the state of health was mainly acquired using reports available on the health database, and consequently the presence of an information bias with sometimes insufficient, missing data concerning certain risk factors, cardiovascular disease, onset of disease etc. In addition, by choosing the patients who have performed a LP, we have had a selection bias in the population, with the absence of certain cardiovascular pathologies such as cardiac arrhythmias and thromboembolic heart disease, because their treatment often involves anticoagulants, which can differ the decision to perform a LP, and often another diagnostic method is chosen. The population in which the decision has been taken to perform LP is generally at the onset of the disease and presents a relatively stable general condition. The severity of CVD and the age at onset of the disease are also unknown in this study. If CVD is a determinant of degenerative brain disease, the effect must involve severity and temporal thresholds. Associations between CVD and brain pathology may be weakened if the severity of CVD is insufficient to cause neuropathological change.

Finally, the sample size for some pathologies groups was small and replication of these results in larger population-based series including individuals with different levels of disease severity and a healthy control group is necessary.

## Conclusion

Our data suggests that different vascular risk factors act differently in the brain with hypertension promoting microbleeds, while the ischemic heart is more likely to induce neurodegenerative changes.

One may assume that the presence of a positive correlation between the white matter changes and hippocampal atrophy, is evoking an additive or synergistic effect.

There was a lower t-Tau level in CSF in the hypertension group, which may reflect a salutary effect of antihypertensive medication against AD-associated neuropathology.

Lower BMI is associated with cerebral AD pathology rather than with cognitive impairment. A decrease in BMI may help to improve the diagnosis of AD at early clinical stages and may indicate higher risk of rapid cognitive decline.

Our results offer some new aspects in the research of cardiovascular risk factors and dementia that encourage further studies with a prospective design, a higher number of subjects and more detailed analysis of neuroimaging markers.

## Bibliography

1. Scheltens, P. *et al.* Alzheimer's disease. *The Lancet* **388**, 505–517 (2016).
2. FAG de Bruijn, R. F. & Arfan Ikram, M. Cardiovascular risk factors and future risk of Alzheimer's disease | BMC Medicine | Full Text. <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-014-0130-5>.
3. Torre, D. L. & C, J. Cardiovascular Risk Factors Promote Brain Hypoperfusion Leading to Cognitive Decline and Dementia. *Cardiovascular Psychiatry and Neurology* <https://www.hindawi.com/journals/cpn/2012/367516/> (2012) doi:10.1155/2012/367516.
4. Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease | Neurology. <https://n.neurology.org/content/65/4/545>.
5. Solomon, A., Kivipelto, M., Wolozin, B., Zhou, J. & Whitmer, R. A. Midlife Serum Cholesterol and Increased Risk of Alzheimer's and Vascular Dementia Three Decades Later. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* **28**, 75–80 (2009).
6. Stefanova, E. *et al.* Vascular risk factors in Alzheimer's disease — Preliminary report. *J. Neurol. Sci.* **322**, 166–169 (2012).
7. Attems, J. & Jellinger, K. A. The overlap between vascular disease and Alzheimer's disease--lessons from pathology. *BMC Med.* **12**, 206 (2014).
8. Gorelick Philip B. *et al.* Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia. *Stroke* **42**, 2672–2713 (2011).

9. Elias, M. F. *et al.* Homocysteine and Cognitive Performance in the Framingham Offspring Study: Age Is Important. *Am. J. Epidemiol.* **162**, 644–653 (2005).
10. Jellinger, K. A. The enigma of vascular cognitive disorder and vascular dementia. *Acta Neuropathol. (Berl.)* **113**, 349–388 (2007).
11. Toledo, J. B. *et al.* Contribution of cerebrovascular disease in autopsy confirmed neurodegenerative disease cases in the National Alzheimer’s Coordinating Centre. *Brain* **136**, 2697–2706 (2013).
12. Barnes, D. E. & Yaffe, K. The Projected Impact of Risk Factor Reduction on Alzheimer’s Disease Prevalence. *Lancet Neurol.* **10**, 819–828 (2011).
13. Jefferson, A. L. *et al.* Lower Cardiac Output Is Associated with Greater White Matter Hyperintensities in Older Adults with Cardiovascular Disease. *J. Am. Geriatr. Soc.* **55**, 1044–1048 (2007).
14. 2001–2011: A Decade of the LADIS (Leukoaraiosis And DISability) Study: What Have We Learned about White Matter Changes and Small-Vessel Disease? *Cerebrovasc. Dis.* **32**, 577–588 (2011).
15. Petrovitch, H. *et al.* AD lesions and infarcts in demented and non-demented Japanese-American men. *Ann. Neurol.* **57**, 98–103 (2005).
16. Ikram, M. A. *et al.* Unrecognized myocardial infarction in relation to risk of dementia and cerebral small vessel disease. *Stroke* **39**, 1421–1426 (2008).
17. Hoffman, L. B. *et al.* Less Alzheimer disease neuropathology in medicated hypertensive than nonhypertensive persons. *Neurology* **72**, 1720–1726 (2009).
18. Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M. & Park, D. C. Beta-amyloid deposition and the aging brain. *Neuropsychol. Rev.* **19**, 436–450 (2009).
19. Tini, G. *et al.* Alzheimer’s Disease and Cardiovascular Disease: A Particular Association. *Cardiol. Res. Pract.* **2020**, (2020).
20. Andin, U., Passant, U., Gustafson, L. & Englund, E. Alzheimer’s disease (AD) with and without white matter pathology-clinical identification of concurrent cardiovascular disorders. *Arch. Gerontol. Geriatr.* **44**, 277–86 (2007).
21. Jochemsen, H. M. *et al.* Blood Pressure and Progression of Brain Atrophy: The SMART-MR Study. *JAMA Neurol.* **70**, 1046–1053 (2013).
22. Kern, K. C. *et al.* Blood Pressure Control in Aging Predicts Cerebral Atrophy Related to Small-Vessel White Matter Lesions. *Front. Aging Neurosci.* **9**, (2017).
23. Peters, R., Warwick, J., Anstey, K. J. & Anderson, C. S. Blood pressure and dementia: What the SPRINT-MIND trial adds and what we still need to know. *Neurology* **92**, 1017–1018 (2019).
24. Triantafyllou, A. *et al.* Longer Duration of Hypertension and MRI Microvascular Brain Alterations Are Associated with Lower Hippocampal Volumes in Older Individuals with Hypertension. *J. Alzheimers Dis.* **74**, 227–235 (2020).
25. Cottier, J.-P. *et al.* Pathology of small cerebral arteries demonstrated by MRI: a marker of aging? *Gériatrie Psychol. Neuropsychiatr. Viellissement* **9**, 465–475 (2011).

26. Gh, K. *et al.* Hippocampal volume and shape in pure subcortical vascular dementia. *Neurobiology of aging* vol. 36 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25444608/> (2015).
27. Marcus, C., Mena, E. & Subramaniam, R. M. Brain PET in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Clin. Nucl. Med.* **39**, e413–e426 (2014).
28. Heiss, W.-D. & Zimmermann-Meinzingen, S. PET imaging in the differential diagnosis of vascular dementia. *J. Neurol. Sci.* **322**, 268–273 (2012).
29. Li, J. *et al.* Practical risk score for 5-year, 10-year, and 20-year prediction of dementia in elderly persons: Framingham Heart Study. *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.* **14**, 35–42 (2018).
30. Kivimäki, M. *et al.* Body mass index and risk of dementia: Analysis of individual-level data from 1.3 million individuals. *Alzheimers Dement.* **14**, 601–609 (2018).
31. Vidoni, E. D., Townley, R. A., Honea, R. A., Burns, J. M. & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Alzheimer disease biomarkers are associated with body mass index. *Neurology* **77**, 1913–1920 (2011).
32. Mathys, J., Gholamrezaee, M., Henry, H., von Gunten, A. & Popp, J. Decreasing body mass index is associated with cerebrospinal fluid markers of Alzheimer's pathology in MCI and mild dementia. *Exp. Gerontol.* **100**, 45–53 (2017).
33. Anstey, K. J., Ashby-Mitchell, K. & Peters, R. Updating the Evidence on the Association between Serum Cholesterol and Risk of Late-Life Dementia: Review and Meta-Analysis. *J. Alzheimers Dis. JAD* **56**, 215–228 (2017).

## 4 DISCUSSION

---

Dans cette étude, nous avons exploré la prévalence des anomalies vasculaires et neurodégénératives dans le spectre des troubles cognitifs d'origine neurodégénérative et vasculaire en tenant particulièrement compte de l'état de santé cardiovasculaire.

### **Les biomarqueurs LCR**

Sans surprise, les biomarqueurs du LCR, par exemple un t-Tau et un p-Tau élevés et un A $\beta$ 42 réduit, étaient anormaux dans la MA, tandis que les marqueurs vasculaires étaient perturbés en cas de pathologie vasculaire. Cela prouve la validité des critères diagnostiques utilisés et l'applicabilité des différents groupes pour les analyses effectuées.

Plusieurs biomarqueurs ont été étudiés au niveau du LCR, en particulier chez les patients atteints de MA qui se sont révélés prometteurs comme outil de diagnostic sensible ; cependant, très peu d'études sont encore disponibles sur les autres pathologies neurodégénératives. Les biomarqueurs candidats du LCR étudiés jusqu'à présent montrent des résultats contradictoires et manquent de spécificité devant la nature hétérogène et du fait du chevauchement avec la démence vasculaire (71). Dans notre analyse la partie vasculaire impliquée dans la pathogenèse de la MA en regardant les niveaux des biomarqueurs au niveau de LCR, nous n'avons pas retrouvé de différence significative. Nous n'avons trouvé aucune association entre le diabète et la pathologie de la MA, et nous n'avons trouvé aucune preuve d'augmentation des plaques séniles ou de dégénérescence neurofibrillaire via les biomarqueurs LCR chez les personnes souffrant d'hypertension, de cardiopathie ischémique ou qui ont eu un AVC, contrairement aux autres études. Cependant, les résultats ont montré qu'il y avait beaucoup moins de protéine t-Tau dans le LCR dans le groupe hypertension, ce qui suggère un effet protecteur. Nous n'avons pas trouvé de résultats similaires dans d'autres études, mais une recherche post-mortem a révélé qu'il y avait moins de lésions cérébro-vasculaires de la maladie d'Alzheimer chez les personnes hypertendues traitées que chez les personnes non hypertendues et significativement moins que chez les patients hypertendus non traités, ce qui suggère un effet bénéfique des antihypertenseurs contre la neuropathologie liée à la MA (72).

La classification DSM IV précédente autorisait le concept de démence mixte, c'est-à-dire la présence conjointe de MA et PV. Scheltens *et al.* ont rapporté que les patients atteints de démence mixte sont plus âgés que ceux atteints d'une maladie neurodégénérative ou cérébro-vasculaire pure (1). Dans notre étude nous n'avons pas observé de différence selon l'âge ou les diagnostics étiologiques. Cependant, la présence d'une corrélation négative significative entre l'âge et le taux de A $\beta$ 42 ( $r = -0.202$ ,  $p < .05$ ), implique des modifications dues au vieillissement sans répercussion sur l'état cognitif. Les études montrent qu'environ 20 à 30% des personnes âgées en bonne santé présentent des dépôts amyloïdes importants et des valeurs plus basses de A $\beta$ 42 dans le LCR (73). Cependant, il s'agit d'une étude rétrospective, et même si les fiches CIMA portant le dernier diagnostic étaient remplies lors d'une consultation à 6 mois en moyenne après la réalisation de la PL, le suivi était trop court pour savoir combien de personnes présentant un niveau bas de A $\beta$ 42 ont développé par la suite des troubles cognitifs plus importants et s'il existait une différence par rapport à la population générale.

Au total, sur les 100 patients étudiés, 51 avaient un profil compatible avec une MA selon le LCR. On peut conclure que la réalisation d'une PL reste un outil diagnostique important qui aide à diagnostiquer environ la moitié des patients présentant une expression clinique homogène.

### **Les facteurs de risque cardiovasculaire**

Dans notre étude, le diagnostic de MA (biologique ou clinique) n'était pas en lien avec les pathologies cérébro-vasculaires étudiées, suggérant l'implication d'autres mécanismes au niveau de la protéinopathie, indépendants de facteurs de risque cardiovasculaire. Certaines études rapportent un risque accru de MA chez les personnes souffrant d'hypertension, de diabète, d'IDM et d'angine de poitrine, et d'autres ne rapportent aucune association (17,74,75). Notre analyse confirme ces derniers résultats.

L'hypertension a été associée à certaines pathologies vasculaires, en particulier à la présence des microbleeds. Comme attendu, les séquelles d'AVC étaient rencontrées plus souvent chez les patients avec un ATCD d'AVC. De manière surprenante, les patients avec une hypertension et AVC présentaient moins d'atrophie CSC, contrairement à de nombreuses études déjà publiées (76–78). Ce résultat peut être dû au meilleur contrôle des facteurs de risques, y compris une HTA traitée ou du au faible nombre de sujets dans notre population.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les MCV et la sévérité de la leucopathie ou atrophie hippocampique hormis pour la CMI avec un score de Scheltens plus élevé, ce qui peut suggérer une participation de la maladie vasculaire dans l'atrophie hippocampique, un autre biomarqueurs diagnostic de la MA. Notre étude met en évidence qu'un score Fazekas plus élevé était associé à un volume hippocampique plus petit. Une étude longitudinale récente a montré que les lésions de la substance blanche ainsi que l'âge plus avancé, un IMC bas, une déficience cognitive et la durée de l'hypertension étaient des déterminants indépendants du volume hippocampique (79). De même, les lésions microvasculaires de la substance blanche quantifiées en IRM avec le score de Fazekas, reflètent également la charge chronique des altérations vasculaires intracérébrales. Cela suggère que le contrôle de la pression artérielle à l'âge adulte, pourrait prévenir ou retarder l'apparition de troubles cognitifs (79).

### **Les données de neuroimagerie**

L'imagerie par résonance magnétique cérébrale met très fréquemment en évidence des anomalies de signal de la substance blanche et du cortex chez les sujets âgés. Ces anomalies sont rapportées à une pathologie dégénérative des petites artères, qui peut se révéler sous une forme ischémique (leucoaraïose, lacunes et foyers ischémiques) ou sur un versant hémorragique (microsaignements et hématomes). Ces lésions, qui font partie du processus de vieillissement, sont aggravées par des facteurs de risque vasculaire (26). Dans cette étude, seulement 8 patients étaient indemnes de leucopathie périventriculaire (sur 65 enregistrements) et 12 avec des volumes hippocampiques normaux (sur 83 enregistrements).

Un autre résultat intéressant a été la découverte d'une atrophie hippocampique similaire dans la MA et la PV. Il n'y avait pas beaucoup de preuves sur la taille de l'hippocampe dans la PV, mais une étude récente a rapporté un résultat similaire. L'hippocampe s'est avéré plus petit dans

la PV que chez les témoins sains, bien que plus grand que dans la MA (80). Le fait que nous ayons recueilli les résultats à partir de rapports fournis par différents radiologues, pourrait être la cause des résultats similaires dans AD et PV. Des méthodes plus précises avec une lecture par un neuroradiologue qualifié pourraient mettre en évidence une différence entre MA et PV.

Le score de Fazekas est plus important chez les patients présentant une pathologie vasculaire, et aussi les séquelles d'AVC sont plus nombreuses.

Chez les patients atteints de MA précoce, les zones d'hypométabolisme du glucose ont été fréquemment observées dans les cortex d'association pariéto-temporale, le cortex cingulaire postérieur et le précunéus. Au fur et à mesure que la maladie progresse, les régions touchées se propagent pour impliquer les cortex frontaux, tandis que le métabolisme dans le striatum, le thalamus, les cortex sensorimoteurs primaires, les cortex visuels et le cervelet sont relativement préservés, plus fréquemment touchée en cas de démence vasculaire (81).

Dans l'étude présentée, on note l'absence de différence significative entre les pathologies cérébro-vasculaires et le métabolisme cérébral, à l'exception d'un hypométabolisme du cervelet chez les patients aux antécédents de CMI.

Les patients avec un diagnostic de MA présentent, de manière significative, plus fréquemment un hypométabolisme au niveau fronto-parietal et au niveau des aires associatives postérieures. Chez les patients présentant une pathologie vasculaire, l'hypométabolisme est plus marqué au niveau des noyaux gris centraux, thalamus et cervelet en accord avec les données de la littérature (67). Les patients avec un syndrome parkinsonien présentent un hypométabolisme plus marqué au niveau du cingulum postérieur, tandis que les pathologies tau, un hypométabolisme frontoparietal.

Sur l'analyse selon le stade cognitif, nous avons retrouvé une différence significative avec un hypométabolisme plus important au niveau du cortex préfrontal et au niveau des aires associatives postérieures chez les patients avec des troubles neuro-cognitifs (TNC) majeurs ce qui confirme les données de la littérature avec une atteinte du lobe frontal avec la progression de la maladie.

### **Association intéressante avec l'IMC**

Li Ji *et al.* présentent un IMC élevé comme un facteur protecteur dans l'étude de cohorte prospective avec un suivi de 20 ans (82). Ce résultat est soutenu par une autre étude prospective sur 20 ans (83). Dans une étude prospective sur 1.3 million d'adultes d'Europe, d'Amérique du Nord et d'Asie, un IMC plus élevé était associé à un risque accru de troubles cognitifs lorsque le poids était mesuré 20 ans avant le diagnostic de démence, mais cette association s'est inversée lorsque l'évaluation de l'IMC était faite 10 ans avant le diagnostic de troubles cognitifs majeurs (61). Dans notre étude, aucune association significative n'a été trouvée entre l'IMC et le diagnostic biologique ou clinique de MA. Cependant, il existe une corrélation négative entre l'IMC et les valeurs t-Tau et p-Tau. L'association était indépendante de la déficience cognitive évaluée uniquement par le score MMSE. Vidoni *et al.* ont montré dans leur étude que les taux LCR de A $\beta$ 42, t-Tau, le ratio t-Tau / A $\beta$ 42 et la fixation au PiB-TEP (imagerie TEP utilisant le composé B de Pittsburgh) étaient associés avec l'IMC, avec pour un profil MA, un IMC faible.

Ces relations étaient les plus fortes dans les groupes de TNC mineurs (ou anciennement MCI) (84). Une autre étude a conclu aux mêmes résultats (85). Généralement, les individus atteints de troubles cognitifs perdent progressivement du poids en raison d'un mode de vie modifié et d'une consommation alimentaire réduite (62) ce qui peut expliquer la tendance pour une tauopathie sur le LCR dans notre étude. L'IMC étant également un marqueur du métabolisme énergétique systémique, nos résultats sont cohérents avec d'autres qui suggèrent que des changements métaboliques systémiques sont présents tôt dans le processus de la maladie (85). Lorsqu'elle est considérée conjointement avec d'autres caractéristiques cliniques, la diminution de l'IMC peut contribuer à améliorer le diagnostic de la MA aux premiers stades cliniques, et peut indiquer un risque plus élevé de déclin cognitif rapide.

### **Les limites de l'étude**

Cette étude présente certaines limites. Etant une étude rétrospective, l'état de santé était principalement obtenu à l'aide de rapports disponibles sur le logiciel de santé, et par conséquent la présence d'un biais d'information avec parfois des données insuffisantes, ou manquantes concernant certains facteurs de risque cardiovasculaire, le début de la maladie etc... De plus, en choisissant les patients qui ont réalisé une PL, nous avons un biais de sélection de la population, avec l'absence de certaines pathologies cardiovasculaires comme des arythmies cardiaques et des cardiopathies emboligènes car leur traitement qui implique souvent un traitement anticoagulant, peut compliquer la réalisation d'une PL, et souvent une autre méthode diagnostique est choisie. La population chez qui nous avons décidé de réaliser une PL, est généralement au début de la maladie et présente un état général relativement stable. La gravité des MCV et l'âge au début de la maladie sont également inconnus dans cette étude. Si les MCV sont des facteurs déterminants de la maladie dégénérative du cerveau, l'effet doit impliquer une gravité et des seuils temporels. Les associations entre MCV et la pathologie cérébrale peuvent être atténuées si la gravité de la MCV est insuffisante pour provoquer un changement neuropathologique.

Enfin, la taille de l'échantillon pour certains groupes était petite et il serait intéressant d'essayer de réaliser de nouvelles études avec un groupe contrôle de sujets sains dans des séries plus larges basées sur la population, y compris des individus avec différents niveaux de gravité de la maladie.

## 5 CONCLUSION

---

Un mauvais état de santé cardiovasculaire a été associé à un risque accru de troubles cognitifs. Les mécanismes par lesquels cela se produit restent à explorer. Dans cette cohorte de population, le diabète, l'hypertension, l'AVC et la cardiopathie ischémique n'étaient pas associés à une augmentation de la prévalence de la MA chez les personnes âgées. Nous n'avons pas démontré de lien physiopathologique entre les facteurs de risque cardiovasculaire et les modifications au niveau des biomarqueurs LCR. Nous avons observé une relation entre les antécédents de cardiopathie ischémique et l'atrophie hippocampique, tandis que l'hypertension favorise l'apparition des microbleeds.

Il y avait également une association entre le degré d'atrophie hippocampique et les anomalies de la substance blanche périventriculaire, qui sont des manifestations clés d'une maladie cérébrale importante des petites artères et sont des éléments significatifs de la démence vasculaire.

On note un niveau de t-Tau plus bas dans le LCR dans le groupe de patients présentant une hypertension déclarée ou sous traitement antihypertenseur, ce qui peut refléter un effet salutaire des antihypertenseurs contre la neuropathologie associée à la MA.

Un IMC inférieur est associé plutôt à la pathologie de la MA qu'à une déficience cognitive, ainsi la diminution de l'IMC peut contribuer au diagnostic de la MA aux premiers stades cliniques, et peut indiquer un risque plus élevé de déclin cognitif rapide.

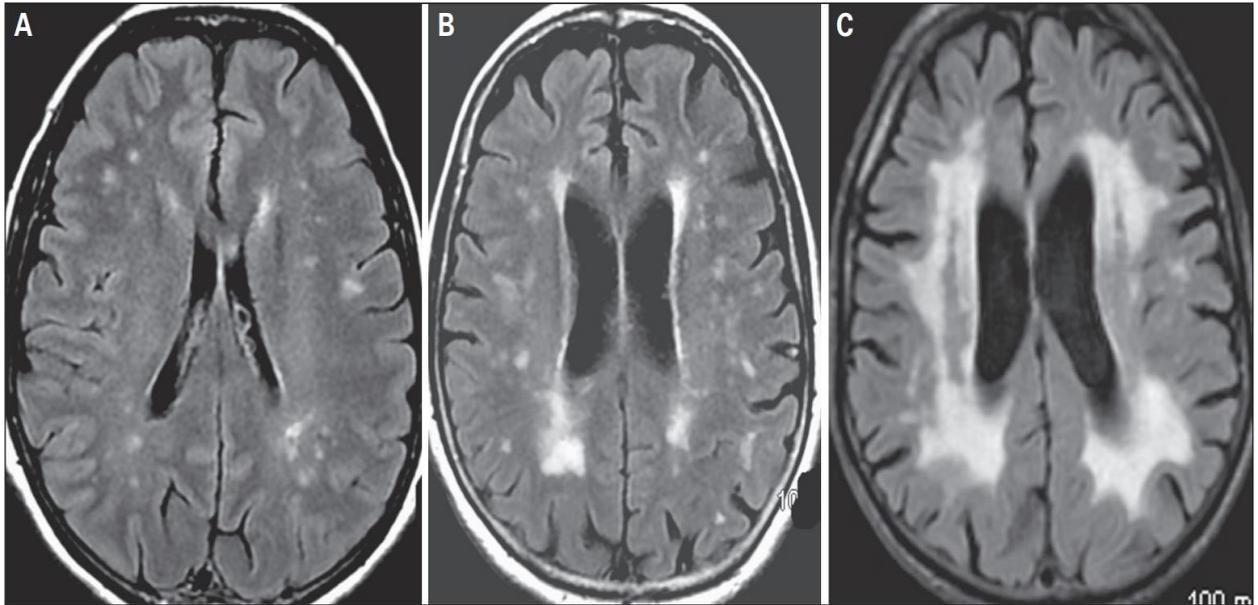
Les résultats de cette étude renforcent la notion que la santé cardiovasculaire et cérébro-vasculaire doit être ciblée par la prévention (par exemple, les statines, les antihypertenseurs et les thérapies antiagrégants plaquettaires ; sevrage tabagique ; augmentation de l'exercice et contrôle du poids) afin de limiter l'impact des maladies cardiovasculaires sur les maladies cérébrales et le déclin cognitif chez les personnes âgées.

Nos résultats offrent de nouveaux aspects dans la recherche sur les facteurs de risque cardio et cérébro-vasculaire et les maladies neurodégénératives et doivent être confirmés par des études prospectives plus poussées avec un effectif plus large et une analyse plus détaillée des marqueurs de neuroimagerie.

## ANEXE 1. Fiche CIMA version 3D (CMRR lorraine)

Le stade	Diagnostic syndromique
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Non applicable</li> <li>▪ Autre cas</li> <li>▪ Trouble cognitif mineur (DSM V)</li> <li>▪ Trouble cognitif majeur (DSM V)</li> <li>▪ Plainte cognitive isolée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dominante cognitive / Amnésique</li> <li>▪ Dominante cognitive / non Amnésique à trouble du langage</li> <li>▪ Dominante cognitive / non Amnésique à trouble visuels</li> <li>▪ Syndrome dysexécutif cognitif ou/et comportemental prédominant</li> <li>▪ Autre présentation clinique dominante</li> <li>▪ Présentation diffuse</li> <li>▪ En attente</li> </ul>
<b>Diagnostic Etiologique (3 réponses possibles) : les lésions, les maladies</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Diagnostic en attente</li> <li>▪ Non applicable</li> <li>▪ Maladie d'Alzheimer Cliniquement probable</li> <li>▪ Maladie d'Alzheimer Probable (avec bio marqueur)</li> <li>▪ Maladie d'Alzheimer Certaine (Génétique)</li> <li>▪ Maladie d'Alzheimer Dans le cadre du syndrome de Down</li> <li>▪ Maladie à corps de Lewy</li> <li>▪ Maladie de Parkinson</li> <li>▪ Dégénérescence Lobaire Fronto-Temporale</li> <li>▪ Paralyse supranucléaire progressive</li> <li>▪ Dégénérescence cortico-basale</li> <li>▪ Maladie de Huntington</li> <li>▪ Atrophie multi systématisée</li> <li>▪ SLA et autres maladies du Motoneurone</li> <li>▪ Sclérose en plaques</li> <li>▪ Troubles cognitifs vasculaires</li> <li>▪ Angiopathie amyloïde</li> <li>▪ Pathologies vasculaires non liées à athérome</li> <li>▪ Séquelles d'AVC</li> <li>▪ Maladie à Prion</li> <li>▪ Hydrocéphalie chronique</li> <li>▪ Tumeur intracrânienne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Epilepsie</li> <li>▪ Encéphalopathie chronique post traumatique</li> <li>▪ Séquelles encéphaliques de traumatisme crânien</li> <li>▪ Commotion cérébrale</li> <li>▪ Maladie de Wilson</li> <li>▪ Encéphalopathie d'origine métabolique</li> <li>▪ Encéphalopathie d'origine infectieuse</li> <li>▪ Encéphalopathie éthylique</li> <li>▪ Encéphalopathie anoxique</li> <li>▪ Encéphalopathie carencielle non éthylique</li> <li>▪ Encéphalopathie toxique</li> <li>▪ Encéphalopathie auto-immunes</li> <li>▪ Apnées du sommeil</li> <li>▪ Autre trouble d'origine organique</li> <li>▪ Trouble dépressif (DSM 5)</li> <li>▪ Trouble anxieux (DSM 5)</li> <li>▪ Trouble bipolaire (DSM5)</li> <li>▪ Troubles obsessionnels-compulsifs et apparentés (DSM 5)</li> <li>▪ Schizophrénie et autres troubles psychotiques (DSM5)</li> <li>▪ Troubles neuro développementaux (DSM5)</li> <li>▪ Autres troubles mentaux</li> </ul>

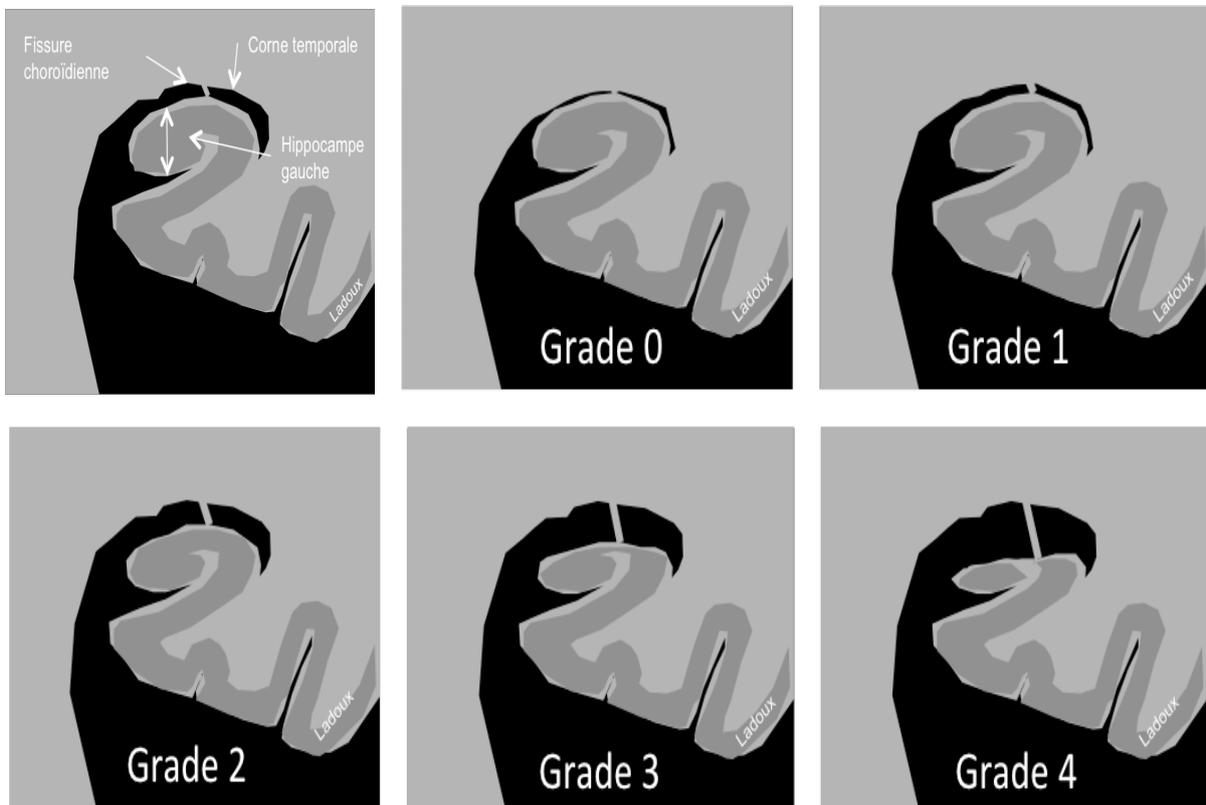
**ANNEXE 2. Classification de la sévérité des lésions de leucopathie en 3 grades selon l'échelle de Fazekas modifiée.**



- *Lésions minimales (Grade 1) (A)* : lésions solitaires de moins de 10 mm et/ou lésions groupées de moins de 20 mm de diamètre ;
- *Lésions modérées (Grade 2) (B)*: lésions solitaires de 10 à 20 mm, et aires hyperintenses reliées par des « ponts » ne dépassant pas 20 mm de diamètre;
- *Lésions sévères (Grade 3) (C)* : lésions solitaires et aires confluentes hyperintenses de plus de 20 mm de diamètre (26).

ANNEXE 3. Evaluation de l'atrophie hippocampique selon l'échelle Scheltens (86).

ECHELLE DE SCHELTENS (ATROPHIE HIPPOCAMPIQUE)			
Grade	Largeur de la fissure choroïdienne	Largeur de la corne temporale	Epaisseur de l'hippocampe
0	N	N	N
1	↑	N	N
2	↑↑	↑	↓
3	↑↑↑	↑↑	↓↓
4	↑↑↑	↑↑↑	↓↓↓



Anatomie normale (Grade 0) (première et deuxième image du premier rang) et les différents grades (1-4) d'atrophie hippocampique selon l'échelle de Scheltens (87).

## 7 BIBLIOGRAPHIE

---

1. Scheltens P, Blennow K, Breteler MMB, de Strooper B, Frisoni GB, Salloway S, et al. Alzheimer's disease. *The Lancet*. juill 2016;388(10043):505-17.
2. FAG de Bruijn RF, Arfan Ikram M. Cardiovascular risk factors and future risk of Alzheimer's disease | *BMC Medicine* | Full Text [Internet]. Disponible sur: <https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-014-0130-5>
3. de la Torre JC. Cardiovascular risk factors promote brain hypoperfusion leading to cognitive decline and dementia. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*. 2012/12/03 éd. 2012;2012:367516-367516.
4. Luchsinger JA, Reitz C, Honig LS, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology*. 23 août 2005;65(4):545-51.
5. Solomon A, Kivipelto M, Wolozin B, Zhou J, Whitmer RA. Midlife Serum Cholesterol and Increased Risk of Alzheimer's and Vascular Dementia Three Decades Later. *Dement Geriatr Cogn Disord*. août 2009;28(1):75-80.
6. Stefanova E, Pavlovic A, Jovanovic Z, Veselinovic N, Despotovic I, Stojkovic T, et al. Vascular risk factors in Alzheimer's disease — Preliminary report. *Journal of the Neurological Sciences*. 15 nov 2012;322(1):166-9.
7. Defeating Dementia Report.pdf [Internet]. [cité 6 oct 2019]. Disponible sur: <https://worlddementiacouncil.org/sites/default/files/2018-12/Defeating%20Dementia%20Report.pdf>
8. de Bruijn RF, Bos MJ, Portegies ML, Hofman A, Franco OH, Koudstaal PJ, et al. The potential for prevention of dementia across two decades: the prospective, population-based Rotterdam Study. *BMC Medicine*. juillet 2015;13(1):132.
9. Reuck JD, Murrain C-A, Deramecourt V, Pasquier F, Cordonnier C, Leys D, et al. Aging and cerebrovascular lesions in pure and in mixed neurodegenerative and vascular dementia brains: a neuropathological study. *Folia Neuropathol*. 2018;56(2):81-7.
10. Petrovitch H, Ross GW, Steinhorn SC, Abbott RD, Markesbery W, Davis D, et al. AD lesions and infarcts in demented and non-demented Japanese-American men. *Annals of Neurology*. 2005;57(1):98-103.
11. Jellinger KA. The enigma of vascular cognitive disorder and vascular dementia. *Acta Neuropathol*. 1 avr 2007;113(4):349-88.
12. Attems J, Jellinger KA. The overlap between vascular disease and Alzheimer's disease--lessons from pathology. *BMC Med*. 11 nov 2014;12:206.
13. Gorelick Philip B., Scuteri Angelo, Black Sandra E., DeCarli Charles, Greenberg Steven M., Iadecola Costantino, et al. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia. *Stroke*. 1 sept 2011;42(9):2672-713.
14. Toledo JB, Arnold SE, Raible K, Brettschneider J, Xie SX, Grossman M, et al. Contribution of cerebrovascular disease in autopsy confirmed neurodegenerative disease cases in the National Alzheimer's Coordinating Centre. *Brain*. sept 2013;136(9):2697-706.

15. Elias MF, Sullivan LM, D'Agostino RB, Elias PK, Jacques PF, Selhub J, et al. Homocysteine and Cognitive Performance in the Framingham Offspring Study: Age Is Important. *Am J Epidemiol.* 1 oct 2005;162(7):644-53.
16. Barnes DE, Yaffe K. The Projected Impact of Risk Factor Reduction on Alzheimer's Disease Prevalence. *Lancet Neurol.* sept 2011;10(9):819-28.
17. Jefferson AL, Tate DF, Poppas A, Brickman AM, Paul RH, Gunstad J, et al. Lower Cardiac Output Is Associated with Greater White Matter Hyperintensities in Older Adults with Cardiovascular Disease. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2007;55(7):1044-8.
18. Richardson K, Stephan BCM, Ince PG, Brayne C, Matthews FE, Esiri MM. The neuropathology of vascular disease in the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS). *Curr Alzheimer Res.* juill 2012;9(6):687-96.
19. Eriksson UK, Bennet AM, Gatz M, Dickman PW, Pedersen NL. Non-Stroke Cardiovascular Disease and Risk of Alzheimer's Disease and Dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2010;24(3):213-9.
20. Zekry D, Duyckaerts C, Moulias R, Belmin J, Geoffre C, Herrmann F, et al. Degenerative and vascular lesions of the brain have synergistic effects in dementia of the elderly. *Acta Neuropathol.* 1 mai 2002;103(5):481-7.
21. Karlsson IK, Ploner A, Song C, Gatz M, Pedersen NL, Hägg S. Genetic susceptibility to cardiovascular disease and risk of dementia. *Transl Psychiatry.* mai 2017;7(5):e1142.
22. Brenowitz WD, Nelson PT, Besser LM, Heller KB, Kukull WA. Cerebral amyloid angiopathy and its co-occurrence with Alzheimer's disease and other cerebrovascular neuropathologic changes. *Neurobiol Aging.* oct 2015;36(10):2702-8.
23. Attems J, Yamaguchi H, Saito TC, Thal DR. Capillary CAA and perivascular A $\beta$ -deposition: Two distinct features of Alzheimer's disease pathology. *Journal of the Neurological Sciences.* 15 déc 2010;299(1):155-62.
24. Verbeek MM, Kremer BPH, Rikkert MO, Domburg PHMFV, Skehan ME, Greenberg SM. Cerebrospinal fluid amyloid  $\beta$ 40 is decreased in cerebral amyloid angiopathy. *Annals of Neurology.* 2009;66(2):245-9.
25. Wardlaw JM, Doubal F, Armitage P, Chappell F, Carpenter T, Maniega SM, et al. Lacunar stroke is associated with diffuse blood-brain barrier dysfunction. *Annals of Neurology.* 2009;65(2):194-202.
26. Cottier J-P, Edjlali M, Gaillard M-A, Domengie F, Aljishi A, Casals X, et al. Pathology of small cerebral arteries demonstrated by MRI: a marker of aging? *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillessement.* déc 2011;9(4):465-75.
27. Thomas T, Miners S, Love S. Post-mortem assessment of hypoperfusion of cerebral cortex in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Brain.* avr 2015;138(4):1059-69.
28. Viggars AP, Wharton SB, Simpson JE, Matthews FE, Brayne C, Savva GM, et al. Alterations in the blood brain barrier in ageing cerebral cortex in relationship to Alzheimer-type pathology: A study in the MRC-CFAS population neuropathology cohort. *Neuroscience Letters.* 7 nov 2011;505(1):25-30.

29. Musiek ES, Holtzman DM. Three dimensions of the amyloid hypothesis: time, space and « wingmen ». *Nat Neurosci.* juin 2015;18(6):800-6.
30. Visser PJ, Verhey F, Knol DL, Scheltens P, Wahlund L-O, Freund-Levi Y, et al. Prevalence and prognostic value of CSF markers of Alzheimer's disease pathology in patients with subjective cognitive impairment or mild cognitive impairment in the DESCRIPA study: a prospective cohort study. *The Lancet Neurology.* 1 juill 2009;8(7):619-27.
31. Nichols E, Szeke CEI, Vollset SE, Abbasi N, Abd-Allah F, Abdela J, et al. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology.* 1 janv 2019;18(1):88-106.
32. Bleckwenn M, Kleineidam L, Wagner M, Jessen F, Weyerer S, Werle J, et al. Impact of coronary heart disease on cognitive decline in Alzheimer's disease: a prospective longitudinal cohort study in primary care. *Br J Gen Pract.* 1 févr 2017;67(655):e111.
33. Vidal Jean-Sébastien, Sigurdsson Sigurdur, Jonsdottir Maria K., Eiriksdottir Gudny, Thorgeirsson Gudmundur, Kjartansson Olafur, et al. Coronary Artery Calcium, Brain Function and Structure. *Stroke.* 1 mai 2010;41(5):891-7.
34. Tini G, Scagliola R, Monacelli F, La Malfa G, Porto I, Brunelli C, et al. Alzheimer's Disease and Cardiovascular Disease: A Particular Association. *Cardiol Res Pract.* 5 mai 2020;2020:2617970-2617970.
35. Beer C, Ebenezer E, Fenner S, Lautenschlager NT, Arnolda L, Flicker L, et al. Contributors to cognitive impairment in congestive heart failure: a pilot case–control study. *Internal Medicine Journal.* 1 sept 2009;39(9):600-5.
36. Qiu C, Winblad B, Marengoni A, Klarin I, Fastbom J, Fratiglioni L. Heart Failure and Risk of Dementia and Alzheimer Disease: A Population-Based Cohort Study. *Arch Intern Med.* 8 mai 2006;166(9):1003-8.
37. Jefferson AL, Himali JJ, Beiser AS, Au R, Massaro JM, Seshadri S, et al. Cardiac Index Is Associated With Brain Aging: The Framingham Heart Study. *Circulation.* 17 août 2010;122(7):690-7.
38. Kearney-Schwartz A, Rossignol P, Bracard S, Felblinger J, Fay R, Boivin J-M, et al. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints. *Stroke.* avr 2009;40(4):1229-36.
39. Hofman A, Ott A, Breteler MM, Bots ML, Slooter AJ, van Harskamp F, et al. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *The Lancet.* 18 janv 1997;349(9046):151-4.
40. Bos D, Vernooij MW, Elias-Smale SE, Verhaaren BFJ, Vrooman HA, Hofman A, et al. Atherosclerotic calcification relates to cognitive function and to brain changes on magnetic resonance imaging. *Alzheimer's & Dementia.* 1 oct 2012;8(5, Supplement):S104-11.
41. Cardenas VA, Reed B, Chao LL, Chui H, Sanossian N, DeCarli CC, et al. Associations between vascular risk factors, carotid atherosclerosis and cortical volume and thickness in older adults. *Stroke.* nov 2012;43(11):2865-70.

42. Kolominsky-Rabas Peter L., Weber Margarete, Gefeller Olaf, Neundoerfer Bernhard, Heuschmann Peter U. Epidemiology of Ischemic Stroke Subtypes According to TOAST Criteria. *Stroke*. 1 déc 2001;32(12):2735-40.
43. 2001–2011: A Decade of the LADIS (Leukoaraiosis And DISability) Study: What Have We Learned about White Matter Changes and Small-Vessel Disease? *Cerebrovasc Dis*. 2011;32(6):577-88.
44. Cordonnier C. Microsaignements cérébraux. *Revue Neurologique*. 1 oct 2008;164(10):805-8.
45. Farkas E, De Vos RAI, Steur ENHJ, Luiten PGM. Are Alzheimer's disease, hypertension, and cerebrocapillary damage related?☆. *Neurobiology of Aging*. 1 mars 2000;21(2):235-43.
46. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *The Lancet Neurology*. août 2005;4(8):487-99.
47. Lennon MJ, Makkar SR, Crawford JD, Sachdev PS. Midlife Hypertension and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAD*. 3 sept 2019;71(1):307-16.
48. Mossello E, Pieraccioli M, Nesti N, Bulgaresi M, Lorenzi C, Caleri V, et al. Effects of low blood pressure in cognitively impaired elderly patients treated with antihypertensive drugs. *JAMA Intern Med*. avr 2015;175(4):578-85.
49. Streit S, Poortvliet RKE, Gussekloo J. Lower blood pressure during antihypertensive treatment is associated with higher all-cause mortality and accelerated cognitive decline in the oldest-old. Data from the Leiden 85-plus Study. *Age Ageing*. 01 2018;47(4):545-50.
50. Benetos Athanase, Petrovic Mirko, Strandberg Timo. Hypertension Management in Older and Frail Older Patients. *Circulation Research*. 29 mars 2019;124(7):1045-60.
51. Safar ME, Asmar R, Benetos A, Blacher J, Boutouyrie P, Lacolley P, et al. Interaction Between Hypertension and Arterial Stiffness. *Hypertension*. 2018;72(4):796-805.
52. Benetos A, Thomas F, Joly L, Blacher J, Pannier B, Labat C, et al. Pulse pressure amplification a mechanical biomarker of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 9 mars 2010;55(10):1032-7.
53. Waldstein Shari R., Rice S. Carrington, Thayer Julian F., Najjar Samer S., Scuteri Angelo, Zonderman Alan B. Pulse Pressure and Pulse Wave Velocity Are Related to Cognitive Decline in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension*. 1 janv 2008;51(1):99-104.
54. Benetos A, Watfa G, Hanon O, Salvi P, Fantin F, Toulza O, et al. Pulse wave velocity is associated with 1-year cognitive decline in the elderly older than 80 years: the PARTAGE study. *J Am Med Dir Assoc*. mars 2012;13(3):239-43.
55. Al Hazzouri AZ, Newman AB, Simonsick E, Sink KM, Tyrrell KS, Watson N, et al. Pulse wave velocity and cognitive decline in elders: The Health, Aging and Body Composition study. *Stroke*. févr 2013;44(2):388-93.
56. Reitz C, den Heijer T, van Duijn C, Hofman A, Breteler MMB. Relation between smoking and risk of dementia and Alzheimer disease: the Rotterdam Study. *Neurology*. 4 sept 2007;69(10):998-1005.
57. He F, Li T, Lin J, Li F, Zhai Y, Zhang T, et al. Passive Smoking Exposure in Living Environments Reduces Cognitive Function: A Prospective Cohort Study in Older Adults. *Int J*

Environ Res Public Health [Internet]. févr 2020 [cité 17 nov 2020];17(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7068506/>

58. Ferreira JP, Kearney Schwartz A, Watfa G, Zohra L, Felblinger J, Boivin J-M, et al. Memory Alterations and White Matter Hyperintensities in Elderly Patients With Hypertension: The ADELAHYDE-2 Study. *J Am Med Dir Assoc*. 1 mai 2017;18(5):451.e13-451.e25.
59. Utter S, Tamboli IY, Walter J, Upadhaya AR, Birkenmeier G, Pietrzik CU, et al. Cerebral Small Vessel Disease-Induced Apolipoprotein E Leakage Is Associated With Alzheimer Disease and the Accumulation of Amyloid  $\beta$ -Protein in Perivascular Astrocytes. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1 sept 2008;67(9):842-56.
60. Lee C-W, Shih Y-H, Kuo Y-M. Cerebrovascular pathology and amyloid plaque formation in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*. janv 2014;11(1):4-10.
61. Kivimäki M, Luukkonen R, Batty GD, Ferrie JE, Pentti J, Nyberg ST, et al. Body mass index and risk of dementia: Analysis of individual-level data from 1.3 million individuals. *Alzheimer's & Dementia*. 1 mai 2018;14(5):601-9.
62. Anstey KJ, Cherbuin N, Budge M, Young J. Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies. *Obesity Reviews*. 2011;12(5):e426-37.
63. Psaltopoulou T, Sergentanis TN, Panagiotakos DB, Sergentanis IN, Kosti R, Scarmeas N. Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: A meta-analysis. *Annals of Neurology*. 2013;74(4):580-91.
64. Serpente M, Bonsi R, Scarpini E, Galimberti D. Innate Immune System and Inflammation in Alzheimer's Disease: From Pathogenesis to Treatment. *Neuroimmunomodulation*. 2014;21(2-3):79-87.
65. Jellinger KA, Attems J. Neuropathological evaluation of mixed dementia. *Journal of the Neurological Sciences*. 15 juin 2007;257(1):80-7.
66. West NA, Windham BG, Knopman DS, Shibata DK, Coker LH, Mosley TH. Neuroimaging findings in midlife and risk of late-life dementia over 20 years of follow-up. *Neurology*. 26 févr 2019;92(9):e917-23.
67. Heiss W-D, Zimmermann-Meinzingen S. PET imaging in the differential diagnosis of vascular dementia. *J Neurol Sci*. 15 nov 2012;322(1-2):268-73.
68. Nagata K, Maruya H, Yuya H, Terashi H, Mito Y, Kato H, et al. Can PET Data Differentiate Alzheimer's Disease from Vascular Dementia? *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2000;903(1):252-61.
69. Ossenkoppele R, Jansen WJ, Rabinovici GD, Knol DL, van der Flier WM, van Berckel BNM, et al. Prevalence of amyloid PET positivity in dementia syndromes: a meta-analysis. *JAMA*. 19 mai 2015;313(19):1939-49.
70. DaTSCAN 74 MBq/ml, solution injectable, Commission de la transparence de la HAS [Internet]. 2007. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-4058\\_datscan\\_.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-4058_datscan_.pdf)
71. Jagtap A, Gawande S, Sharma S. Biomarkers in vascular dementia: A recent update. *Biomarkers and Genomic Medicine*. 1 juin 2015;7(2):43-56.

72. Hoffman LB, Schmeidler J, Lesser GT, Beeri MS, Purohit DP, Grossman HT, et al. Less Alzheimer disease neuropathology in medicated hypertensive than nonhypertensive persons. *Neurology*. 19 mai 2009;72(20):1720-6.
73. Rodrigue KM, Kennedy KM, Park DC. Beta-amyloid deposition and the aging brain. *Neuropsychol Rev*. 2009/11/12 éd. déc 2009;19(4):436-50.
74. Tini G, Scagliola R, Monacelli F, La Malfa G, Porto I, Brunelli C, et al. Alzheimer's Disease and Cardiovascular Disease: A Particular Association. *Cardiol Res Pract* [Internet]. 5 mai 2020 [cité 5 sept 2020];2020. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7222603/>
75. Andin U, Passant U, Gustafson L, Englund E. Alzheimer's disease (AD) with and without white matter pathology-clinical identification of concurrent cardiovascular disorders. *Archives of gerontology and geriatrics*. 1 mai 2007;44:277-86.
76. Jochemsen HM, Muller M, Visseren FL, Scheltens P, Vincken KL, Mali WP, et al. Blood Pressure and Progression of Brain Atrophy: The SMART-MR Study. *JAMA Neurol*. 1 août 2013;70(8):1046-53.
77. Peters R, Warwick J, Anstey KJ, Anderson CS. Blood pressure and dementia: What the SPRINT-MIND trial adds and what we still need to know. *Neurology*. 21 mai 2019;92(21):1017-8.
78. Kern KC, Wright CB, Bergfield KL, Fitzhugh MC, Chen K, Moeller JR, et al. Blood Pressure Control in Aging Predicts Cerebral Atrophy Related to Small-Vessel White Matter Lesions. *Front Aging Neurosci*. 15 mai 2017;9:132-132.
79. Triantafyllou A, Ferreira JP, Kobayashi M, Micard E, Xie Y, Kearney-Schwartz A, et al. Longer Duration of Hypertension and MRI Microvascular Brain Alterations Are Associated with Lower Hippocampal Volumes in Older Individuals with Hypertension. *Journal of Alzheimer's Disease*. 1 janv 2020;74(1):227-35.
80. Gh K, Jh L, Sw S, Jh K, Jk S, Bs Y, et al. Hippocampal volume and shape in pure subcortical vascular dementia [Internet]. Vol. 36, *Neurobiology of aging*. *Neurobiol Aging*; 2015 [cité 29 sept 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25444608/>
81. Marcus C, Mena E, Subramaniam RM. Brain PET in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Clin Nucl Med*. oct 2014;39(10):e413-26.
82. Li J, Ogronnik M, Devine S, Auerbach S, Wolf PA, Au R. Practical risk score for 5-year, 10-year, and 20-year prediction of dementia in elderly persons: Framingham Heart Study. *Alzheimers Dement*. janv 2018;14(1):35-42.
83. Qizilbash N, Gregson J, Johnson ME, Pearce N, Douglas I, Wing K, et al. BMI and risk of dementia in two million people over two decades: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. juin 2015;3(6):431-6.
84. Vidoni ED, Townley RA, Honea RA, Burns JM, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Alzheimer disease biomarkers are associated with body mass index. *Neurology*. 22 nov 2011;77(21):1913-20.
85. Mathys J, Gholamrezaee M, Henry H, von Gunten A, Popp J. Decreasing body mass index is associated with cerebrospinal fluid markers of Alzheimer's pathology in MCI and mild dementia. *Experimental Gerontology*. déc 2017;100:45-53.

86. Scheltens P, Leys D, Barkhof F, Huglo D, Weinstein HC, Vermersch P, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in « probable » Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1 oct 1992;55(10):967-72.
87. Démence & Imagerie du cerveau âgé [Internet]. PinkyBone. 2015 [cité 19 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.pinkybone.com/demence-imagerie-du-cerveau-age/>

VU

NANCY, le **16 novembre 2020**

Le Président de Thèse

NANCY, le **20 novembre 2020**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

**Professeur Athanase BENETOS**

**Professeur Marc BRAUN**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ **11523C**

NANCY, le **23 novembre 2020**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

---

**RÉSUMÉ DE LA THÈSE :** La Maladie d'Alzheimer (MA) est aggravée par la présence de facteurs de risque cardiovasculaire. L'objectif de cette étude était d'étudier les interactions possibles entre les facteurs de risque vasculaire et les marqueurs de l'encéphalopathie vasculaire et neurodégénérative. C'est une analyse rétrospective sur une cohorte de 100 patients ayant bénéficié d'une ponction lombaire à visée diagnostique à CMRR Lorraine. Nous avons étudié comme mesure de lésions vasculaires, l'hypersignal de la substance blanche périventriculaire et les lésions structurales à type de microbleeds, lacunes et séquelles d'AVC et pour la pathologie d'Alzheimer, on a analysé les biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien (LCR), le volume hippocampique (VH) et l'hypométabolisme cérébral au TEP au FDG. Dans cette cohorte de population, le diabète, l'hypertension, l'AVC et la cardiopathie ischémique n'étaient pas associés à une augmentation de la prévalence de la MA. Les biomarqueurs du LCR ont été modifiés dans la MA dans une proportion de 79.03% avec une corrélation négative entre l'âge et A $\beta$ 42 ( $p < .05$ ), tandis que dans la pathologie vasculaire, il y avait plus de lésions de la substance blanche ( $p < .001$ ). On note un niveau de t-Tau plus bas dans le LCR dans le groupe de patients avec une hypertension, ce qui peut refléter un effet salutaire des antihypertenseurs contre la neuropathologie associée à la MA. Un IMC inférieur est associé plutôt à la pathologie de la MA qu'à une déficience cognitive. Le VH était plus bas chez les patients aux antécédents de cardiopathie ischémique ( $p < .05$ ). On observait une corrélation positive entre l'atrophie hippocampique et l'hypersignal de la substance blanche ( $p < .05$ ), suggérant un effet causal ou synergique entre les phénomènes vasculaires et neurodégénératifs. Nos résultats renforcent la notion que la santé cardiovasculaire et cérébrovasculaire doit être ciblée par la prévention afin de limiter l'impact des maladies cardiovasculaires sur les maladies cérébrales et le déclin cognitif chez les personnes âgées.

---

**TITRE EN ANGLAIS:** Cardiovascular risk factors and their influence on neurodegenerative and vascular biomarkers in patients with cognitive impairment: a retrospective study of 100 patients who underwent a lumbar puncture

---

**THÈSE :** GERIATRIE– ANNÉE 2020

---

**MOTS CLES :** Troubles cognitifs, facteurs de risque cardiovasculaire, facteurs de risque cérébrovasculaire, Maladie d'Alzheimer, biomarqueurs, ponction lombaire, démence vasculaire, personnes âgées

---

**INTITULÉ ET ADRESSE :**

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**

**Faculté de Médecine de Nancy**

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex