

# Pathologie vasculaire cérébrale et déclin cognitif

Edith Hamel, PhD

Laboratoire de recherches cérébrovasculaires,  
Institut Neurologique de Montréal,  
Université McGill, Montréal, QC, Canada



Webinar, Société Alzheimer du Canada, 18 juin 2014





# Démence Vasculaire (DVa) et maladie d'Alzheimer (MA)

## Démence vasculaire

(démence reliée à un problème vasculaire)

*La seconde cause de démence après la maladie d'Alzheimer  
(15-30% des case de démence)*

- **Démence due à des troubles de la circulation cérébrale**
- Peut résulter de plusieurs causes et mécanismes:
  - Répétition de petits accidents vasculaires cérébraux (AVC) ou suite à un seul AVC
  - Maladie des petits vaisseaux du cerveau
  - Hypoperfusion chronique (hypoxie) secondaire à une insuffisance cardiaque
  - Une irrigation diminuée du cerveau due à une hémorragie cérébrale

# Démence Vasculaire (DVa) et maladie d'Alzheimer (MA)

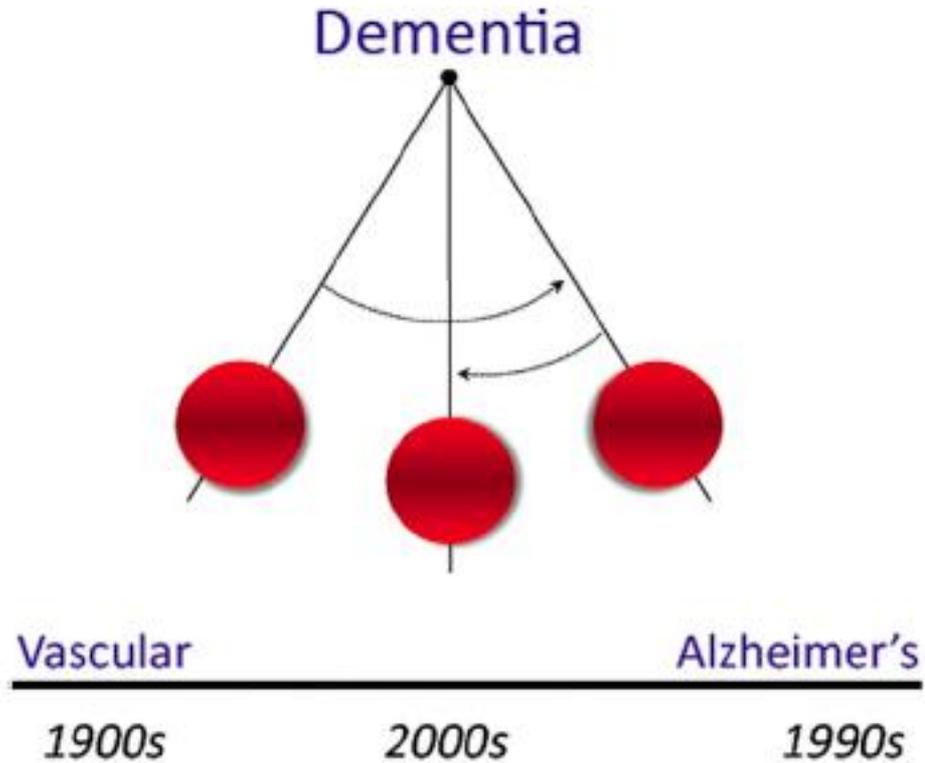
## Maladie d'Alzheimer (MA) (la première cause de démence)

**Caractéristique neuropathologiques sont différentes de celles de la démence vasculaire:**

- Dépôts de peptide amyloïde- $\beta$  ( $A\beta$ ) dans le parenchyme cérébral (plaques séniles) et autour de vaisseaux du cerveau
- Des enchevêtrements filamenteux de la protéine tau hyperphosphorylée à l'intérieur des neurones
- Une perte progressive des neurones ou neurodégénérescence
- Cause de la maladie est largement inconnue

La DVa et la MA co-existent souvent, ce qui complique le diagnostic

# Démece vasculaire (DVa) et Maladie d'Alzheimer (MA)



# Démence Vasculaire (DVa) et maladie d'Alzheimer (MA)

## Pathologie des vaisseaux du cerveau

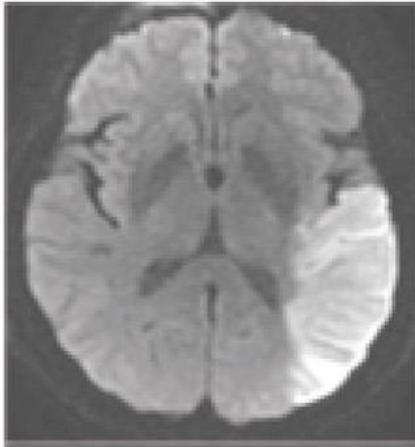
### DVa

- Epaissement de la paroi des vaisseaux et durcissement des vaisseaux
- Plaques athérosclérotiques
- Distortion des vaisseaux
- Pathologie dite de « vaisseaux ficelle »
- Inflammation des vaisseaux cérébraux

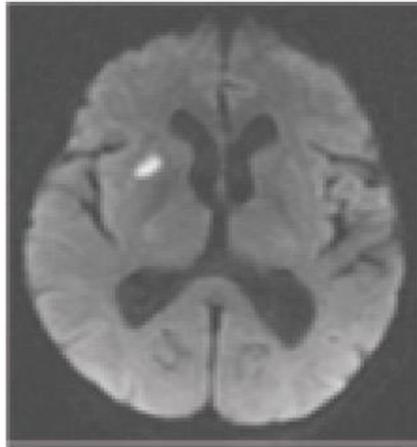
### MA

- Dépôt périvasculaire d'A $\beta$  (angiopathie cérébrale amyloïde, ACA)
- Stress oxydatif induit par l'A $\beta$
- Dégénérescence des vaisseaux cérébraux et pathologie des "vaisseaux ficelle"
- Epaissement de la paroi des vaisseaux
- Dénervation des vaisseaux cérébraux
- Inflammation des vaisseaux cérébraux

# DVa - Lésions associées à un déclin cognitif d'origine vasculaire



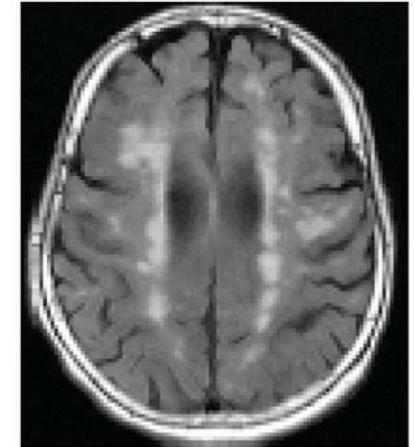
Post-AVC



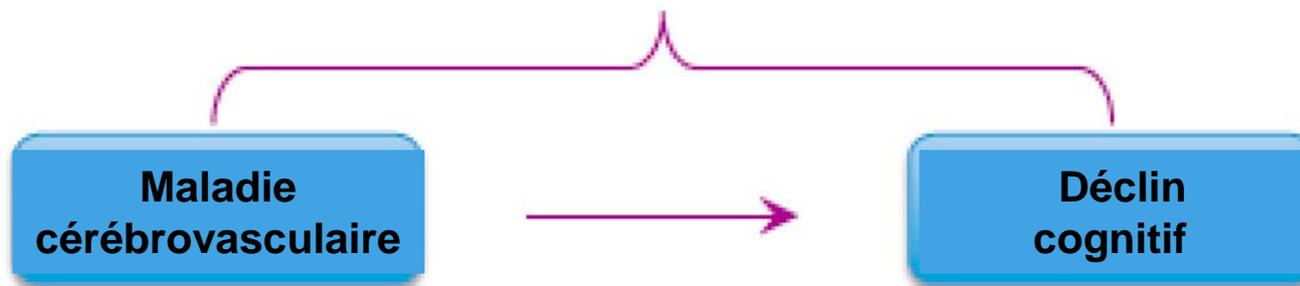
Infarct localisé



Infarcts multiples

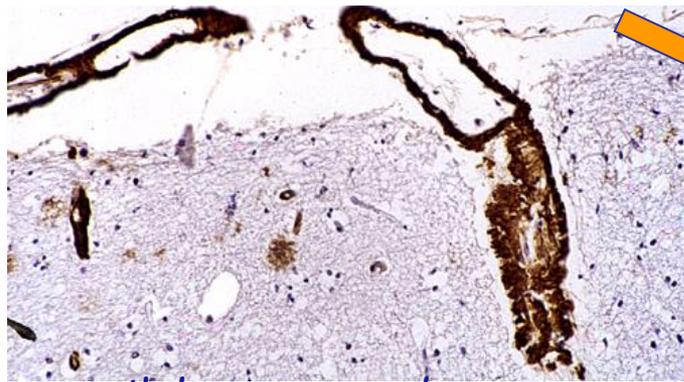


Lésions de la matière blanche

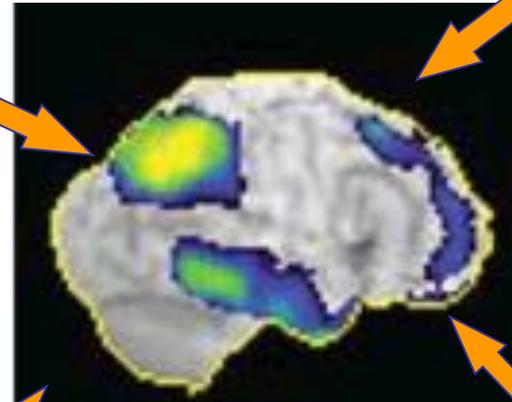


# Maladie d'Alzheimer (MA)

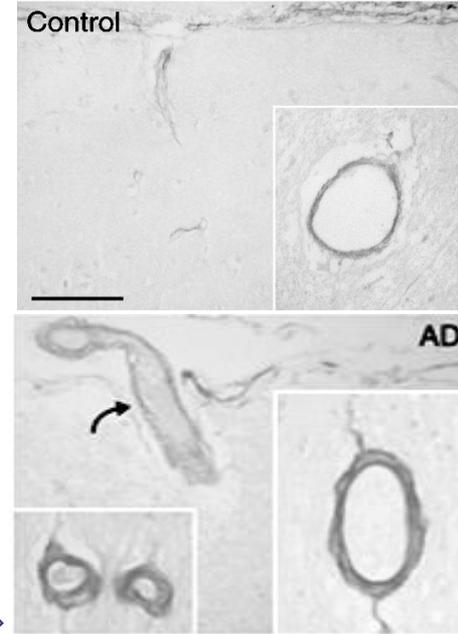
## Pathologie ACA



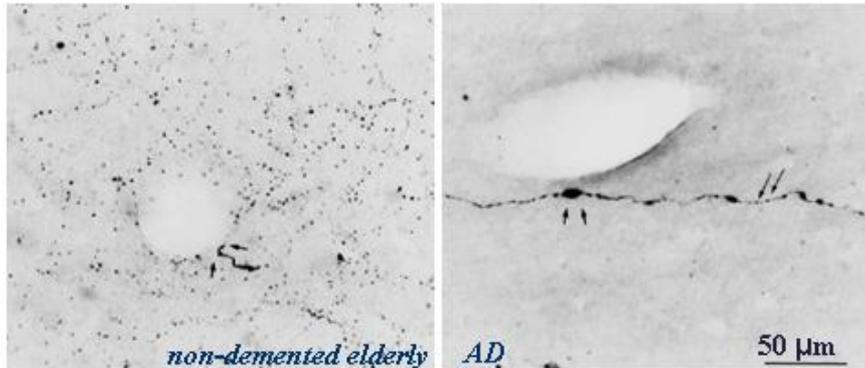
## Hypoperfusion chronique



## Fibrose vasculaire

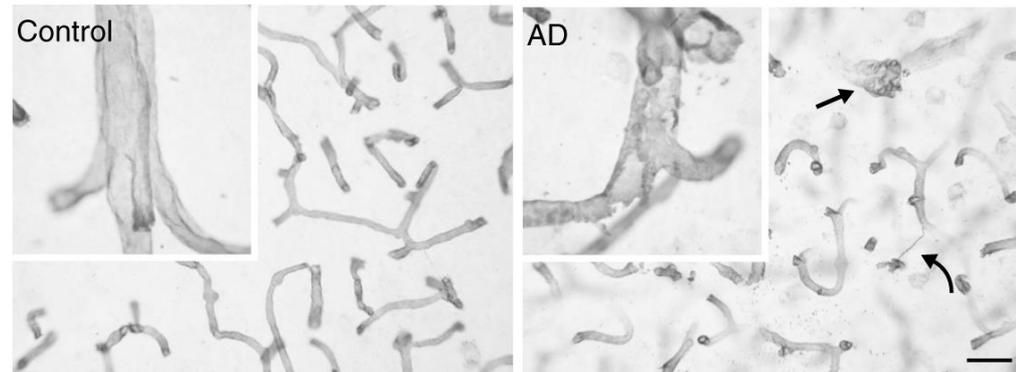


## Dénervation périvasculaire



Tong and Hamel, Neuroscience 1999

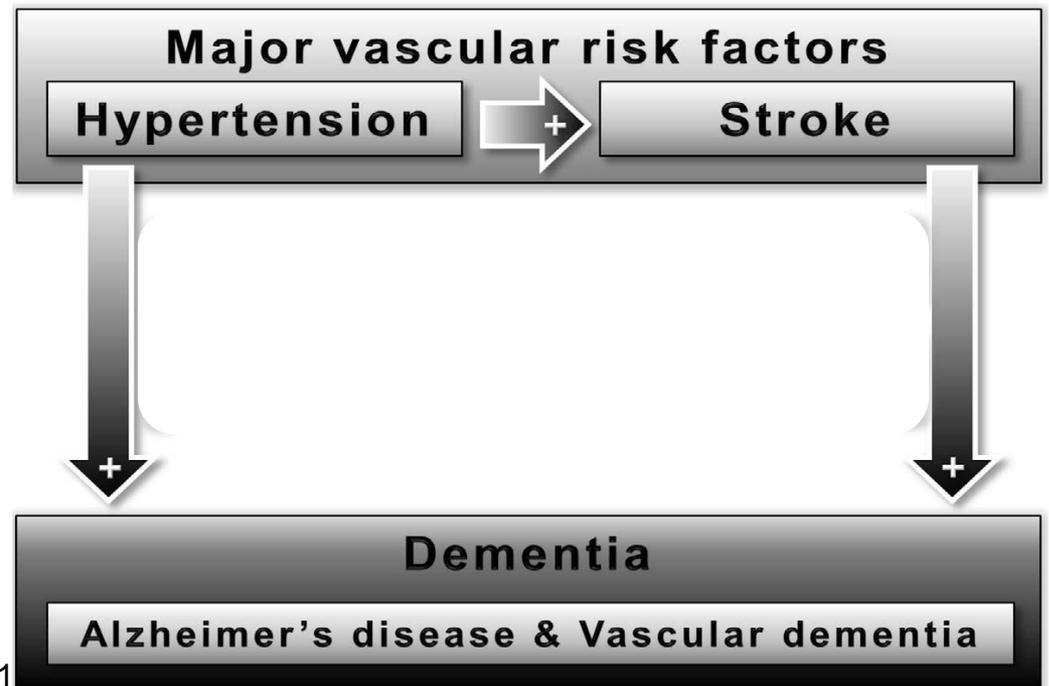
## Parois vasculaires abîmées + vaisseaux ficelle



Tong et al., J Neurosci 2005

# Facteurs de risque de la DVa et la MA

- **Vieillessement**
- Hypertension
- Hypercholestérolémie/hyperlipidémie
- Maladies coronariennes
- Accident vasculaire cérébral (AVC)
- Diabète
  
- ApoE4 allele (MA)
  
- Mode de vie (**diète**, et  
exercice)



# Modèles animaux de la DVa et la MA

## Démence vasculaire

- Familial VaD (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL)
- Hypoperfusion cérébral chronique suite à une sténose bilatérale de l'artère carotide commune
- Petites zones ischémiques induites par l'endothelin-1, qui miment les infarcts lacunaires
- Hypertension induite par constriction de l'aorte transverse (TAC)
- Plus...

## Maladie d'Alzheimer

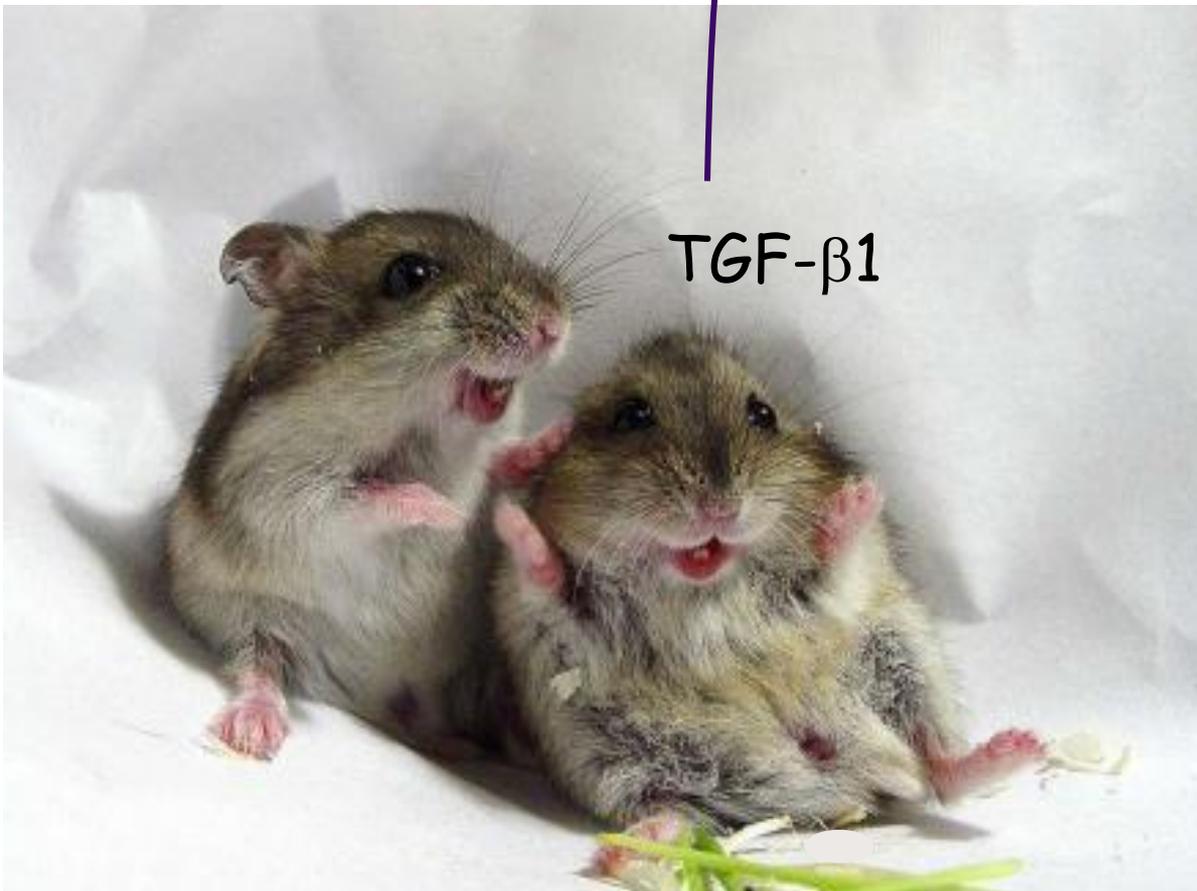
- Souris APP multiples (APP<sup>Swe</sup>, Ind, London, Dutch, Arctic, etc...), APP/PS1, 3xTg (APP/PS1, tau).
- Application i.c.v. d'A $\beta$
- Modèle de rat APP (pathologie A $\beta$ )
- Partiquement, tous les modèles animaux de la MA reproduisent la pathologie de l'A $\beta$ .

Aucun modèle n'est complet ou parfait

# Limites des modèles de souris APP

1. Pathologie cérébrovasculaire est réversible, même a un stade avancé de la pathologie.
2. Pathologie reflète principalement le stress oxydatif induit par l'A $\beta$
3. La pathologie de l'ACA est un contributeur, mais non la cause première des dysfonctions
4. Changements structurels des vaisseaux sont moins bien étudiés, sauf pour l'ACA.
5. Normalisation des fonctions cérébrovasculaires ne garantit pas le recouvrement des déficits cognitifs.

# Modèle que nous étudions pour la DVa



TGF- $\beta$ 1

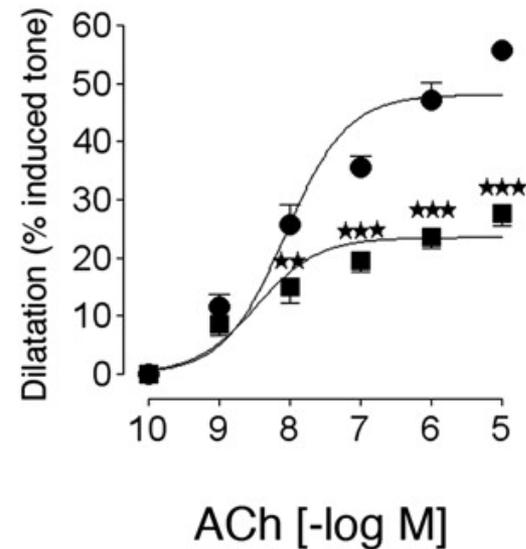
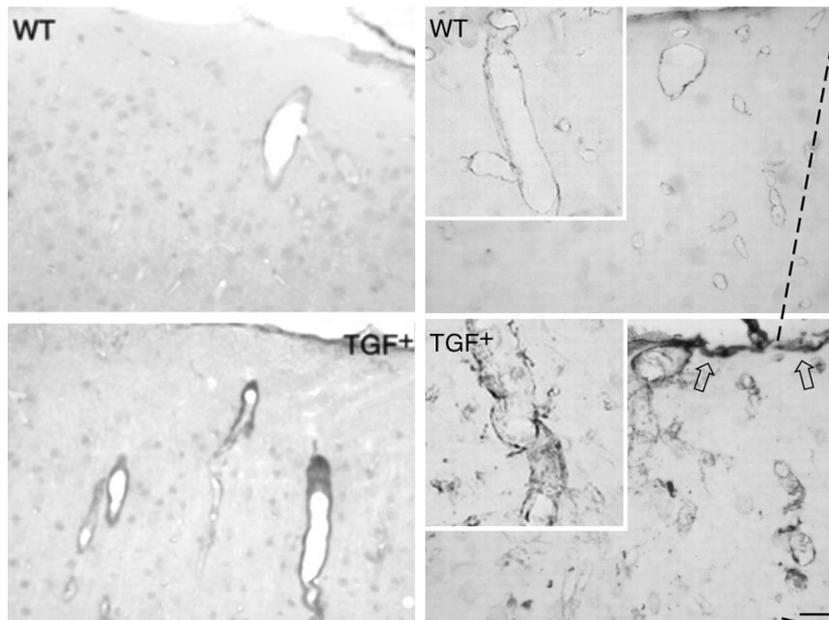
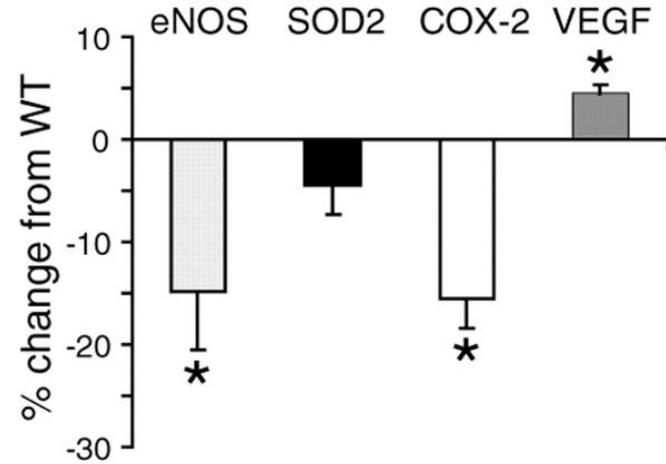
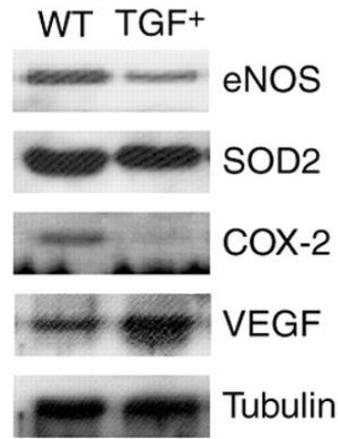
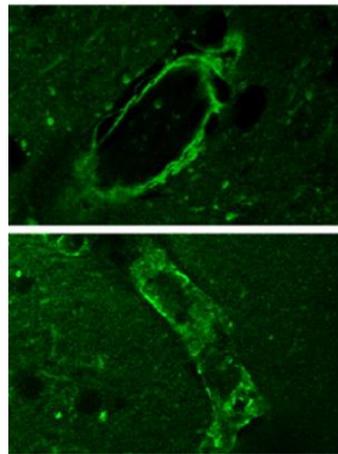
## Souris TGF

- Fibrose vasculaire
- Vaisseaux ficelle
- Hémorragie cérébrale
- Pas de plaques d'A $\beta$
- Pas de déficits cognitifs
- Pas de dénervation ACh
- Neuroinflammation
- Pas de stress oxydatif induit par l'A $\beta$
- Hypométabolisme cérébral
- Hypoperfusion cérébrale chronique
- Déficients de réactivité cérébrovasculaire

↓  
Difficultés  
d'augmenter le sang  
vers les neurones  
actifs

= ↓ couplage neurovasculaire

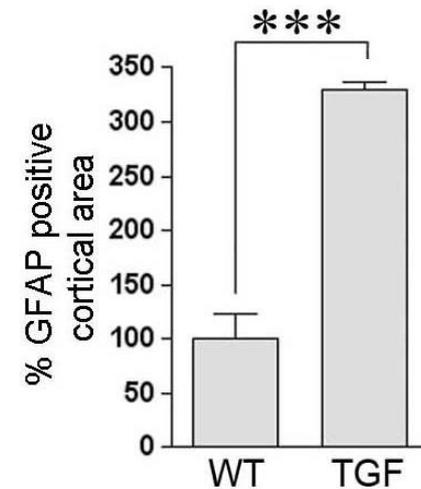
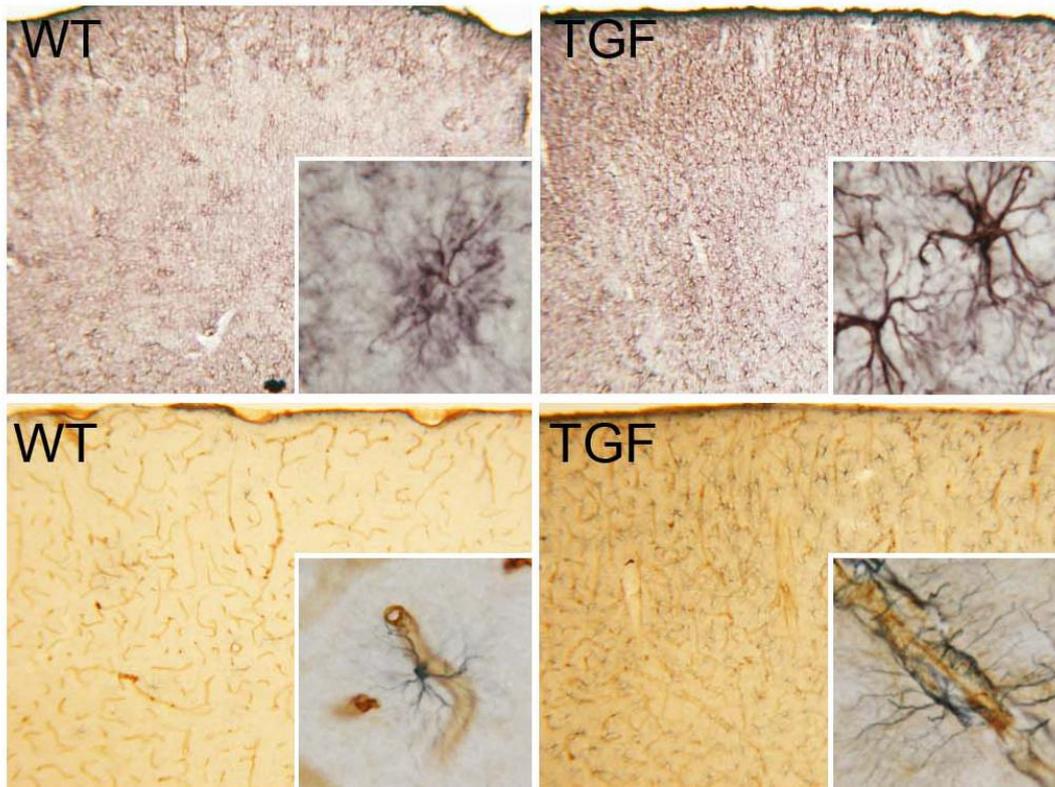
# Pathologie cérébrovasculaire des souris TGF



# Signes de neuroinflammation chez les souris TGF

## 1- Astroglie

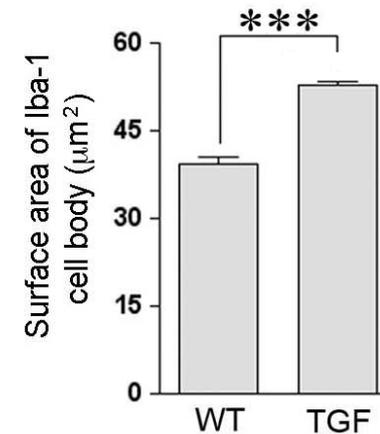
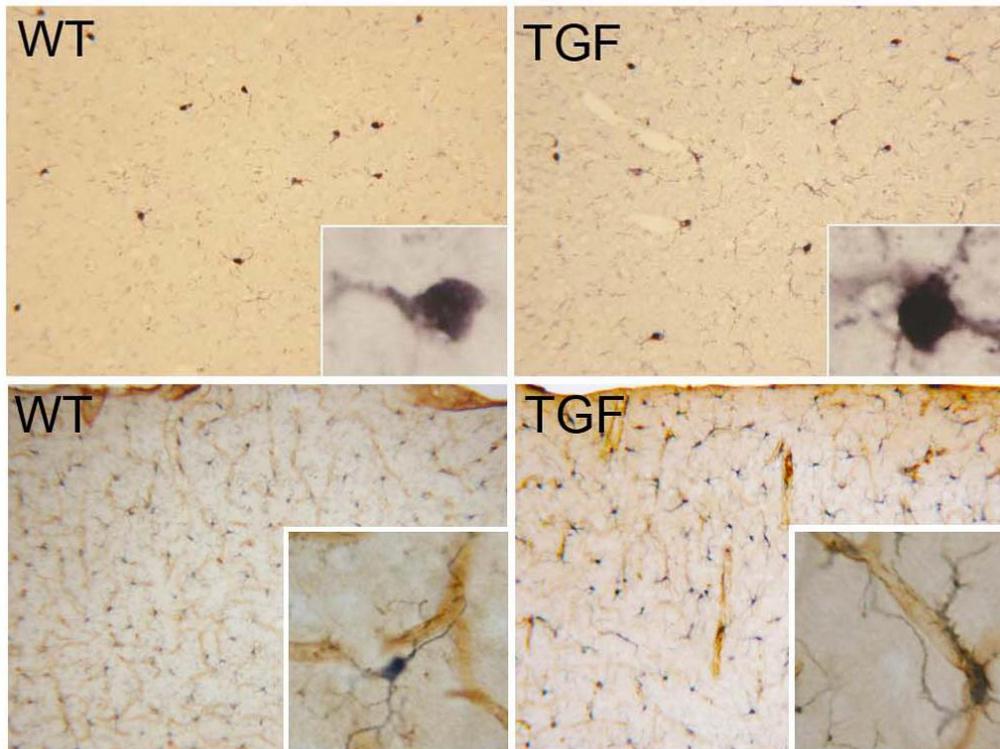
GFAP



# Signes de neuroinflammation chez les souris TGF

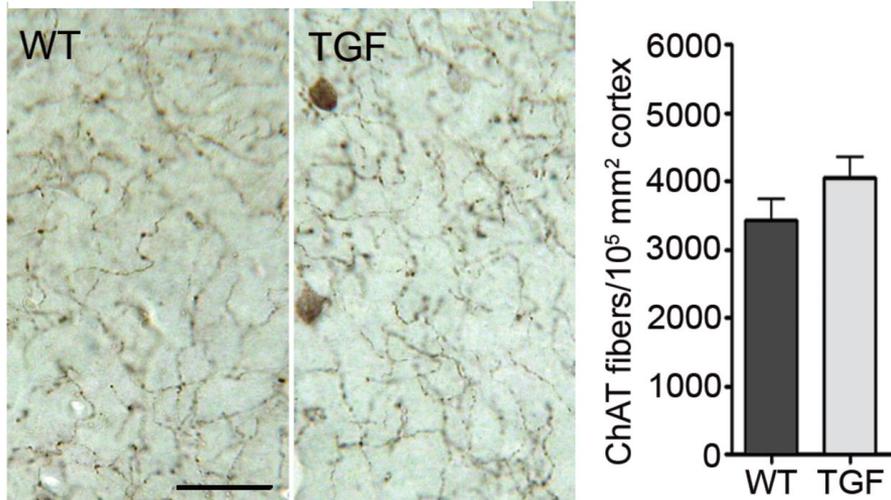
## 2- Microgliose

Iba-1



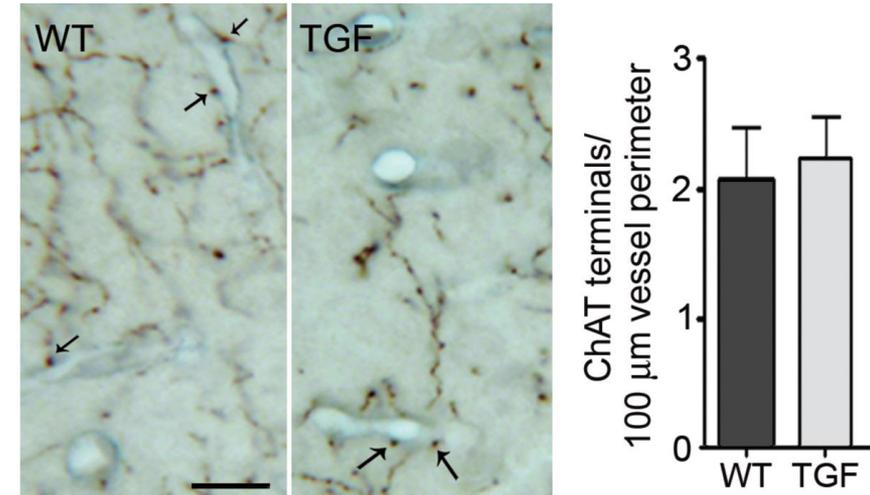
# Pas de dénervation cholinergique ou de déficits d'apprentissage et de mémoire

## Innervation cholinergique

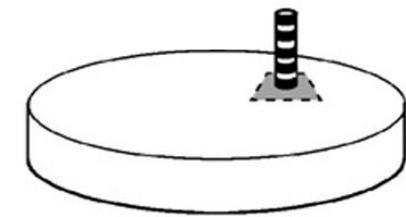


Nicolakakis et al., JCBFM 2011

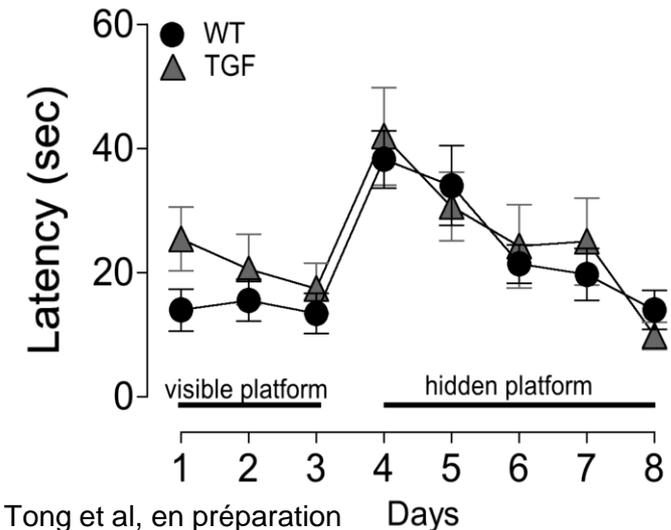
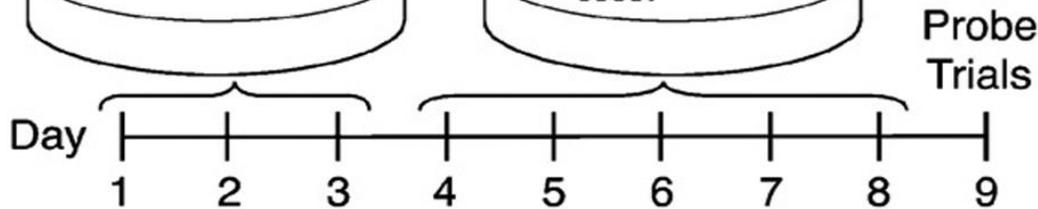
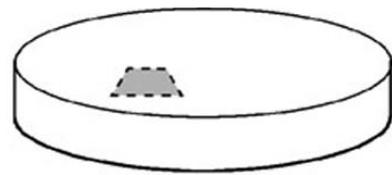
## Innervation cholinergique périvasculaire



## Plateforme visible



## Plateforme cachée



Tong et al, en préparation

Days

Delpoly AR et al., Neurobiol Aging 29 (2008), 253-266.

Peut-on induire des déficits cognitifs chez les souris TGF avec de mauvaises habitudes alimentaires ?



# Stratégie

Les souris sont soumises à une diète riche en cholestérol (2% cholestérol) pour une période de 3 mois.

Les souris sont ensuite testées à l'âge de 6 (adultes) et 12 (agées) mois.

## Questions:

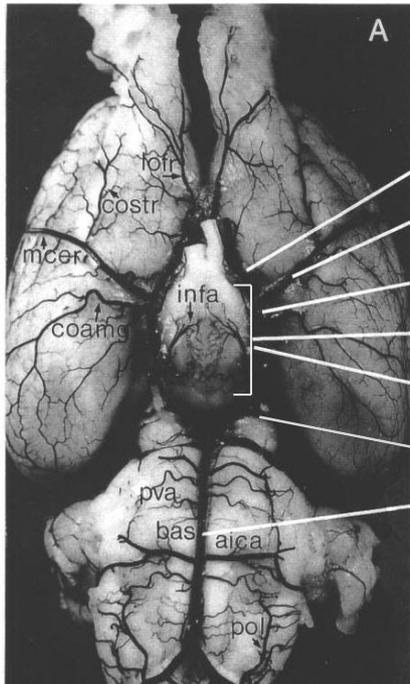
- 1) Est-ce que la pathologie cérébrovasculaire sera aggravée ?
- 2) Est-ce que des déficits cognitifs vont apparaître?

# Fonctions Cérébrovasculaires

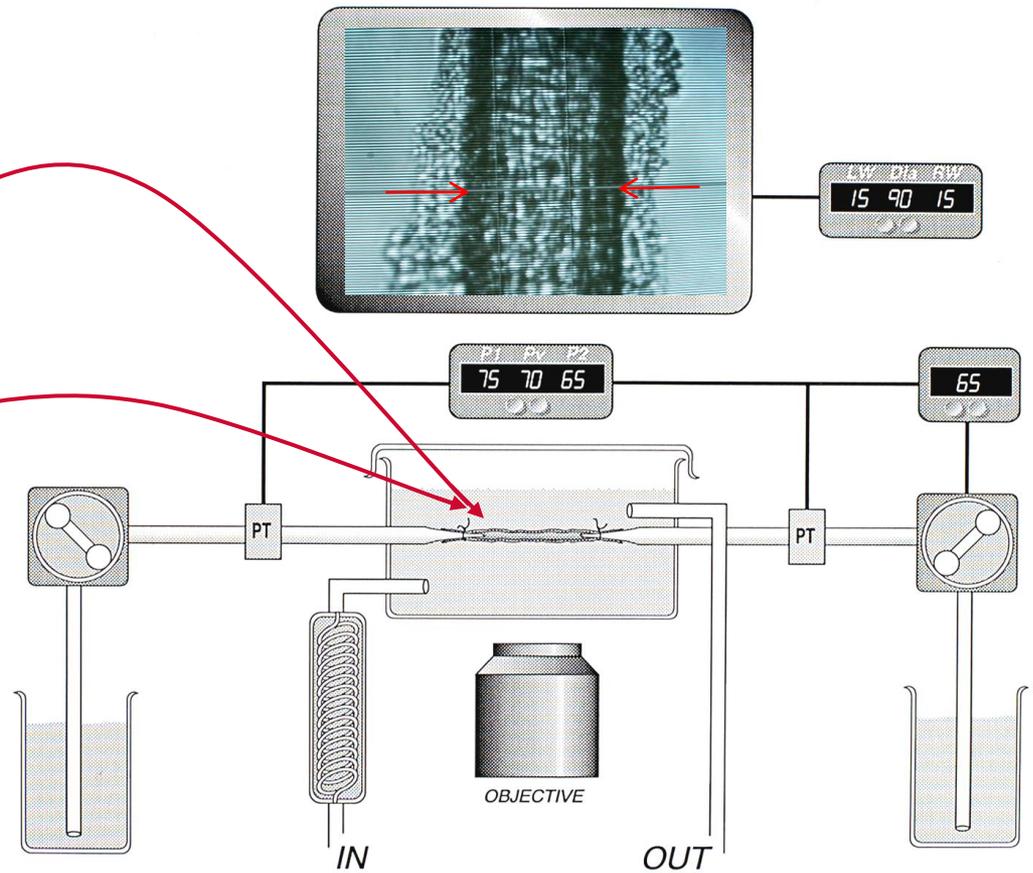
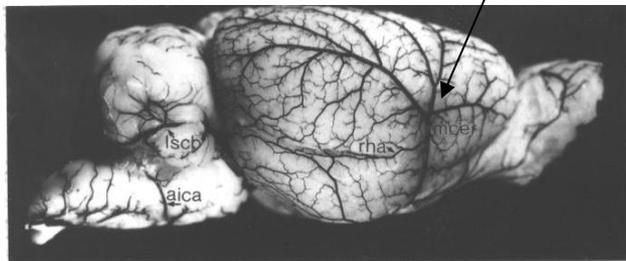
Vérifier l'intégrité:

1. des cellules endothéliales et musculaires lisses
2. du couplage neurovasculaire
3. de la structure des vaisseaux

# Réactivité cérébrovasculaire

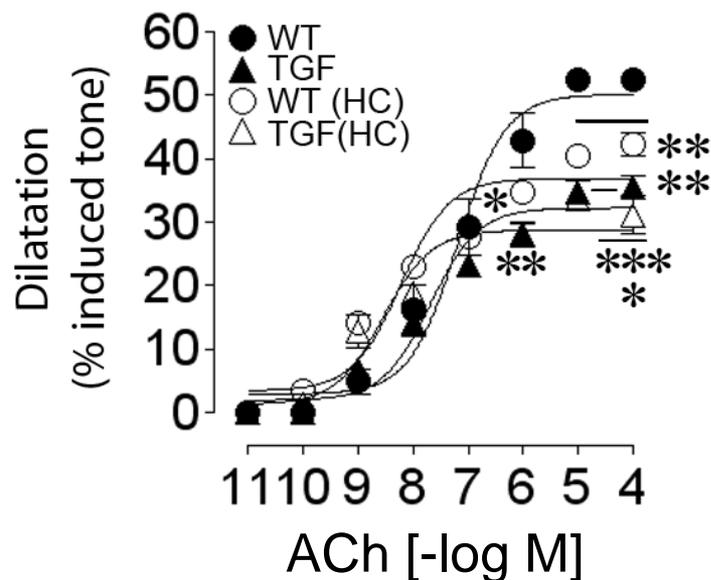


**MCA**

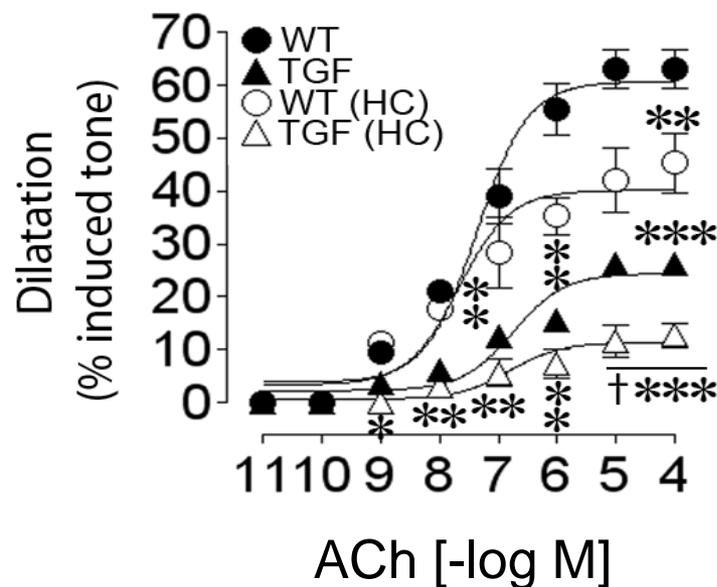


# Une diète riche en cholestérol a un effet sur les artères cérébrales selon l'âge des souris

## Souris Adultes



## Souris Agées

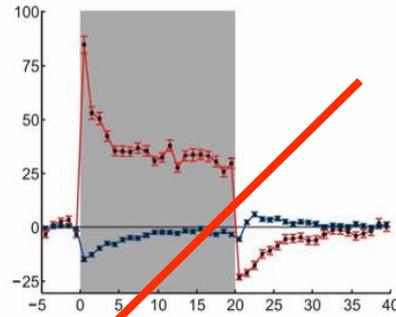


# Couplage Neurovasculaire

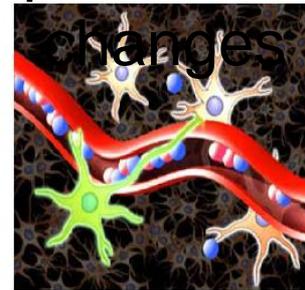
Stimulus



Activité neuronale



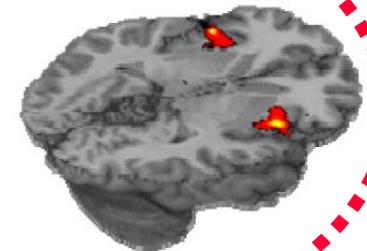
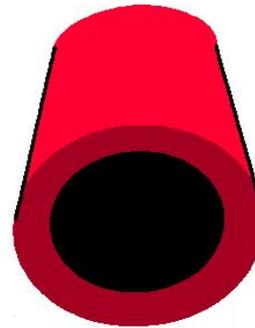
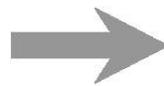
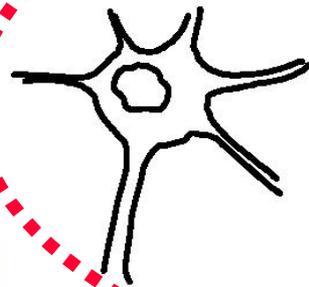
Changements de perfusion



Neurones

Vaisseaux sanguins

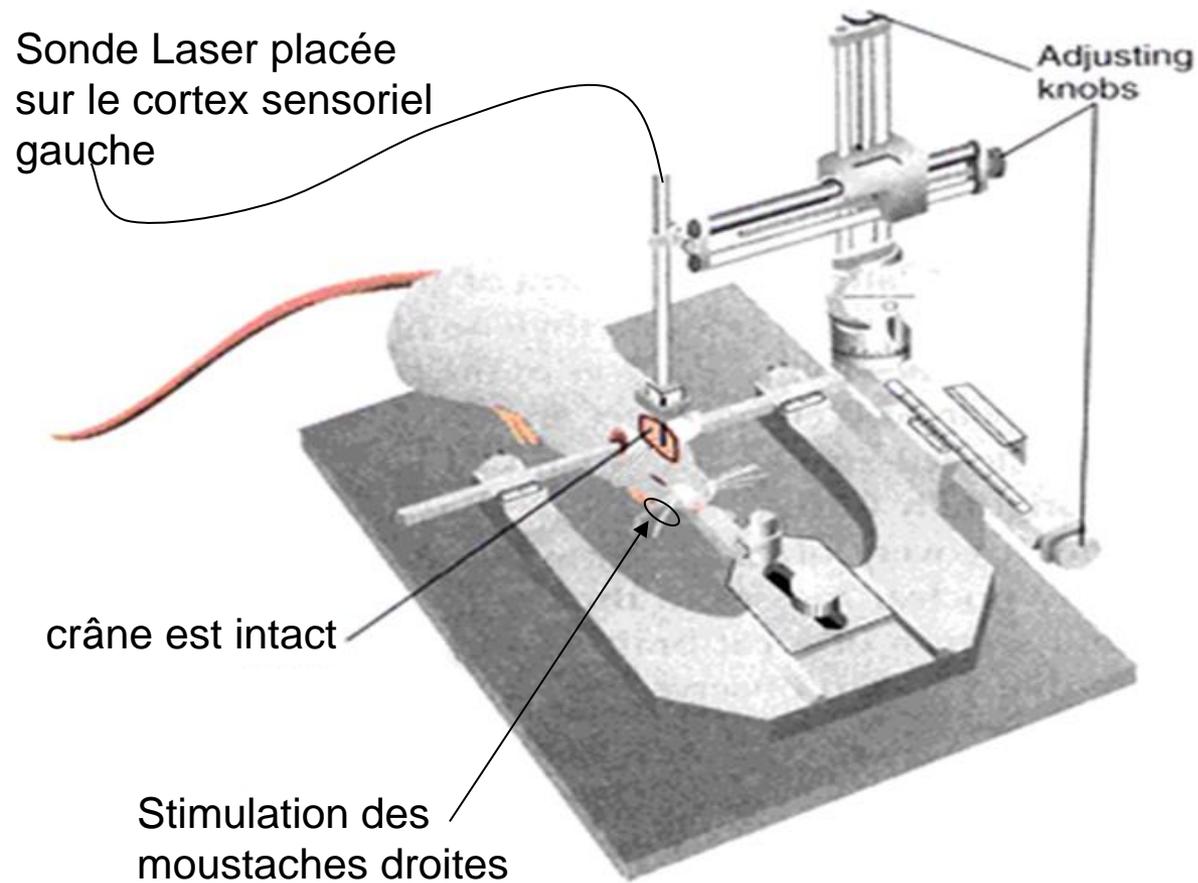
Astrocytes



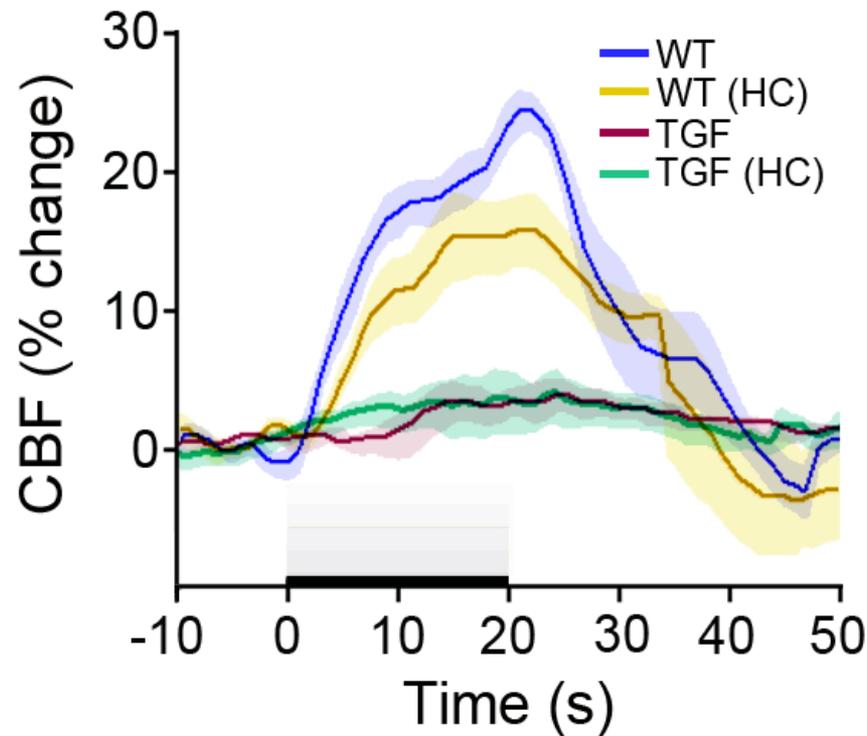
Couplage neurovasculaire

Mesurée par TEP, IRMf, IO

# Couplage neurovasculaire lors d'une stimulation sensorielle



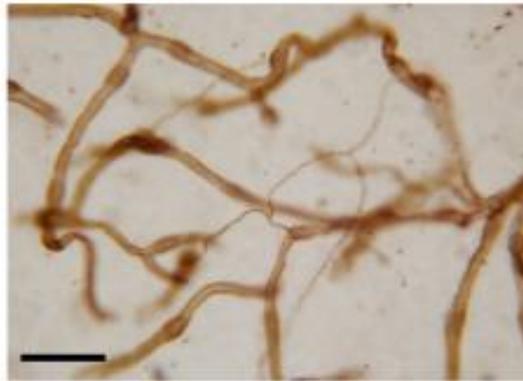
# Une diète riche en cholestérol n'affecte pas le déficit de couplage neurovasculaire déjà présent chez les souris TGF



Débit sanguin de base n'a pas été mesuré

# Effets d'une diète riche en cholestérol sur la pathologie des "vaisseaux ficelle"

Les "vaisseaux ficelle" augmentent en nombre au cours du vieillissement, et une diète riche en cholestérol exerce des effets sélectifs et limités en fonction de l'âge.



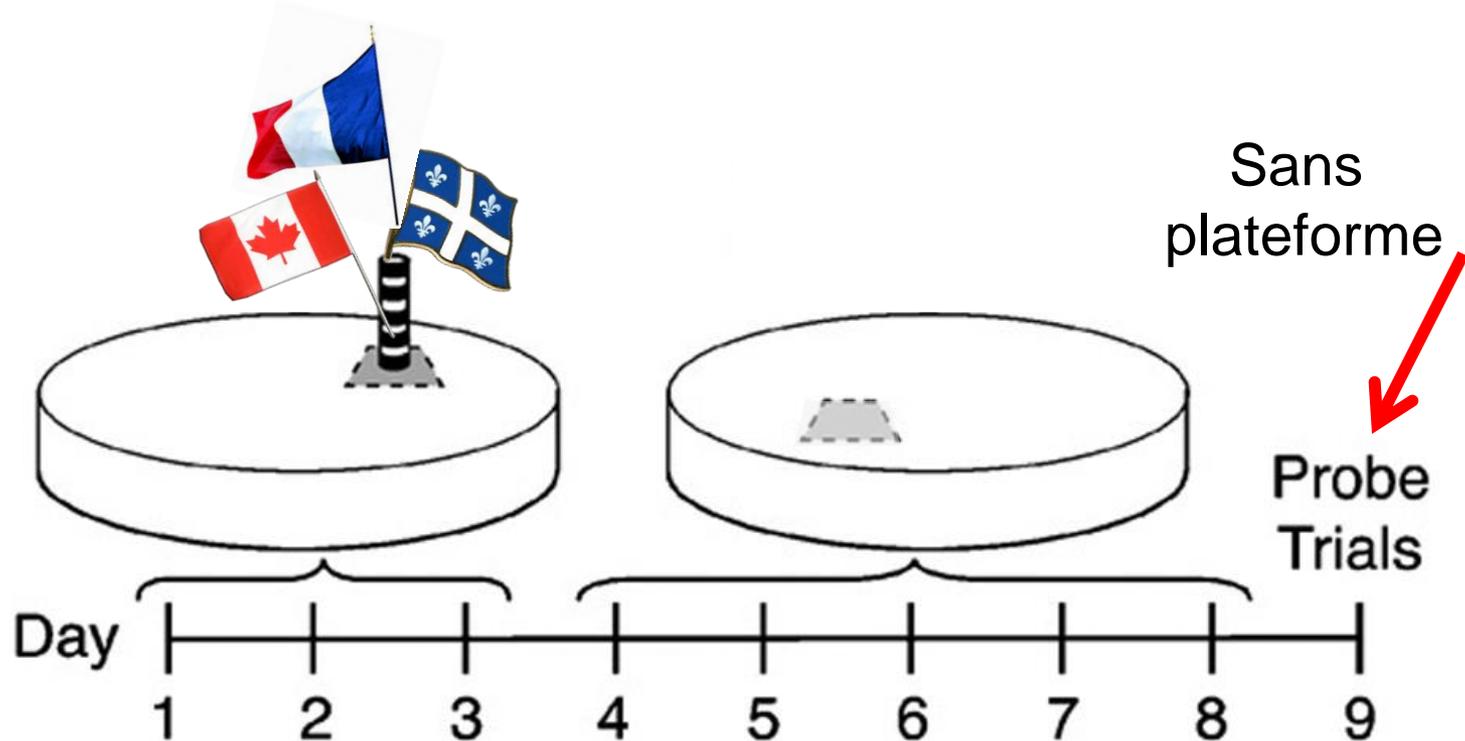
Fonctions cognitives ?

# Test de la piscine de Morris:

- 3 jours de plateforme visible : **familiarisation**
- 5 jours de plateforme cachée : **Apprentissage**
- Jour 9 (sans plateforme): **Mémoire**

Plateforme visible

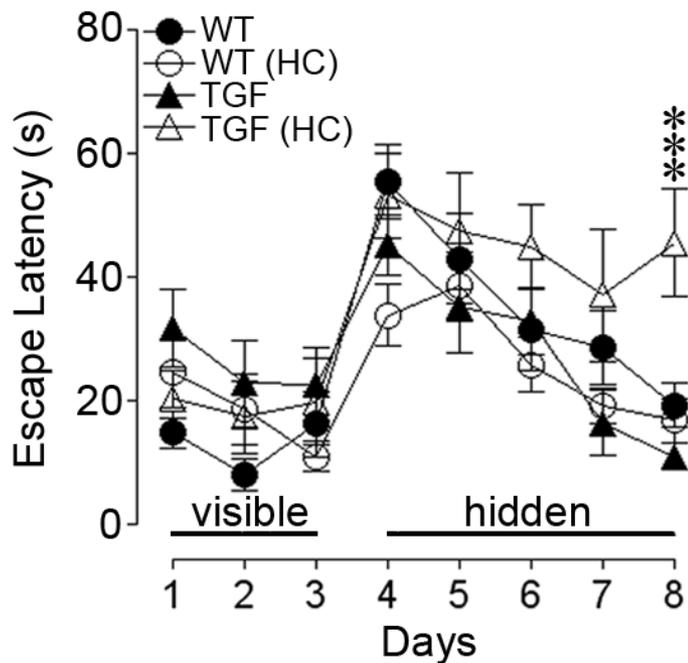
Plateforme cachée



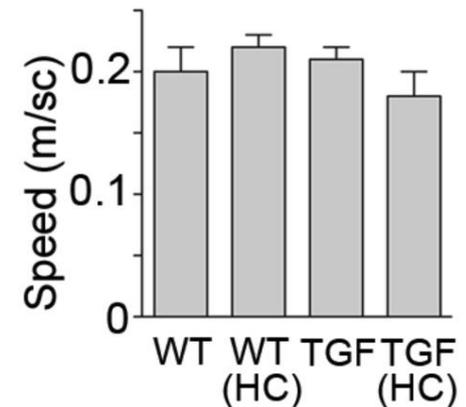
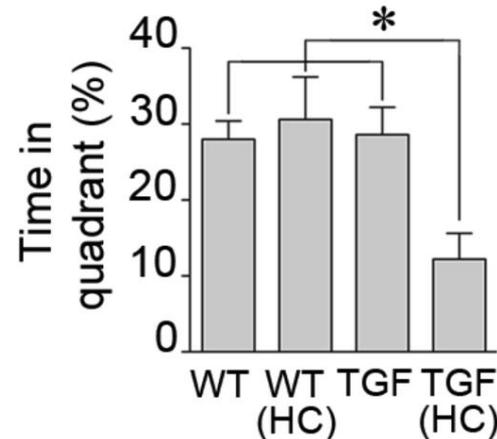
# Effets d'une diète riche en cholestérol sur les fonctions cognitives des souris TGF

## Familiarisation et Apprentissage

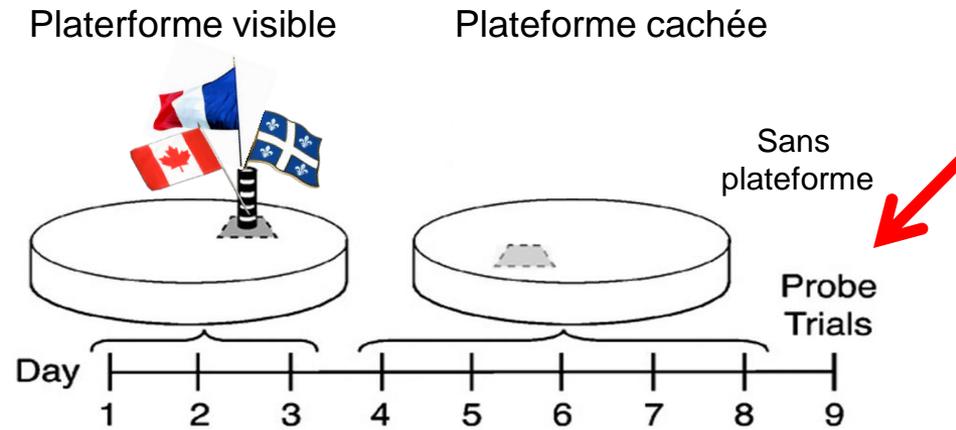
### Souris Adultes



## Mémoire



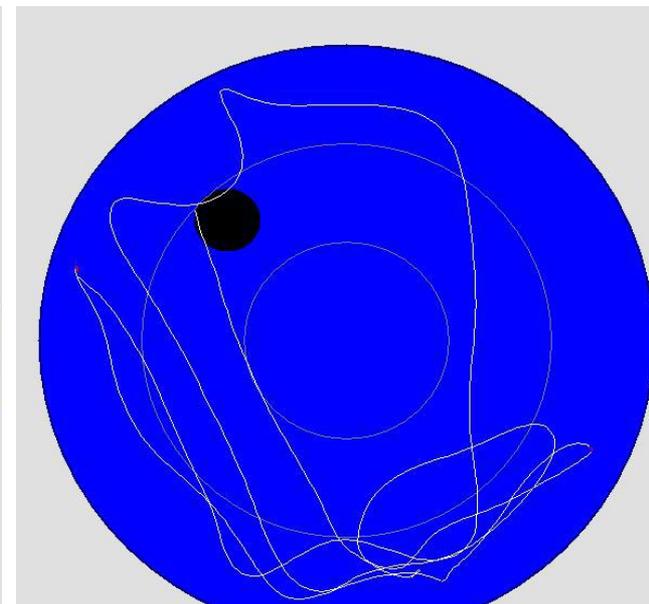
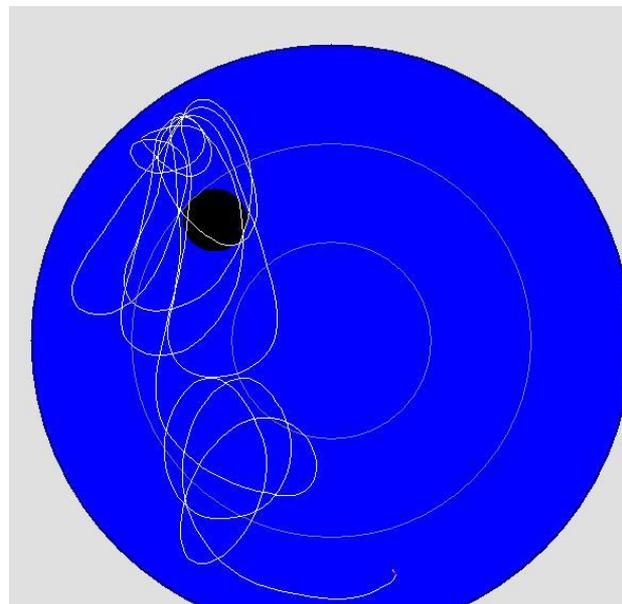
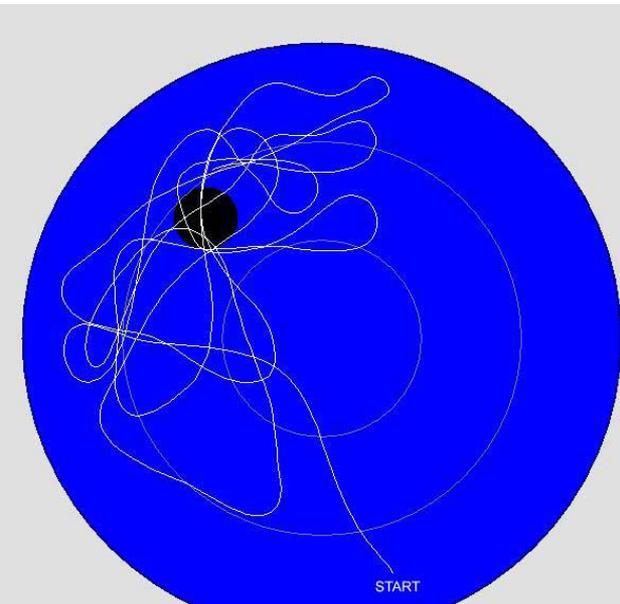
# Test de mémoire (sans plateforme)



WT

TGF

TGF + Cholesterol

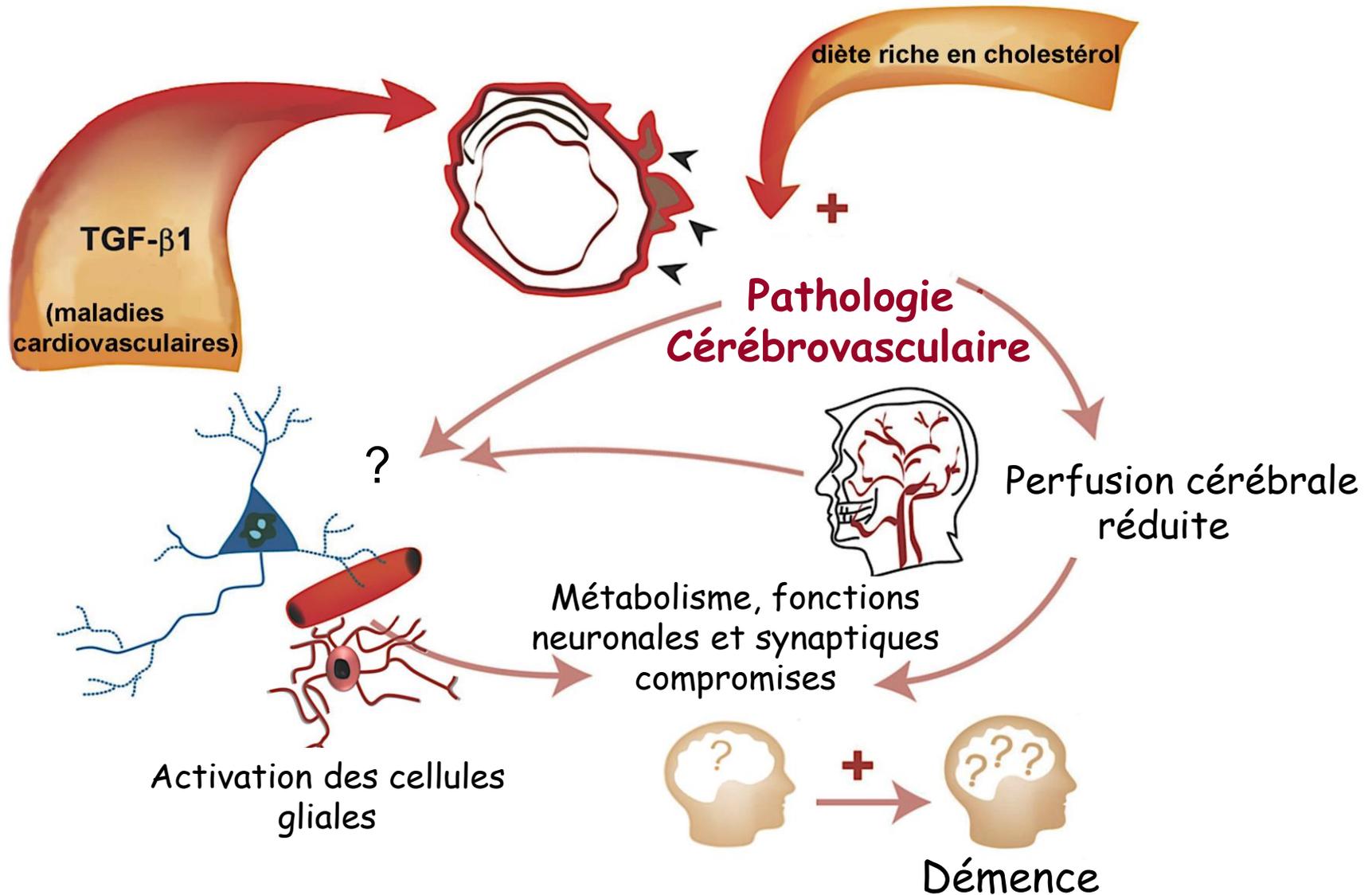


# Conclusions

## Diète riche en cholestérol et souris TGF

1. Aggrave les dysfonctions cérébrovasculaires en fonction de l'âge.
2. A des effets modestes sur la pathologie des "vaisseaux ficelle" en fonction de l'âge.
3. N'affecte pas le couplage neurovasculaire qui est déjà déficitaire.
4. Exerce des effets subtiles sur l'activation astrogliale et microgliale et ce, en fonction de l'âge.
5. Induit des troubles de mémoire, de façon indépendante de l'âge.

# Interactions néfastes possibles



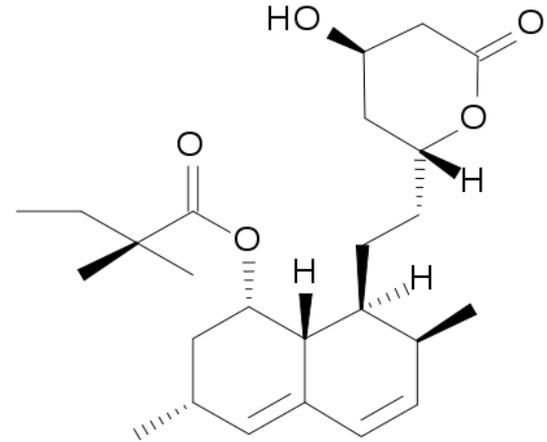
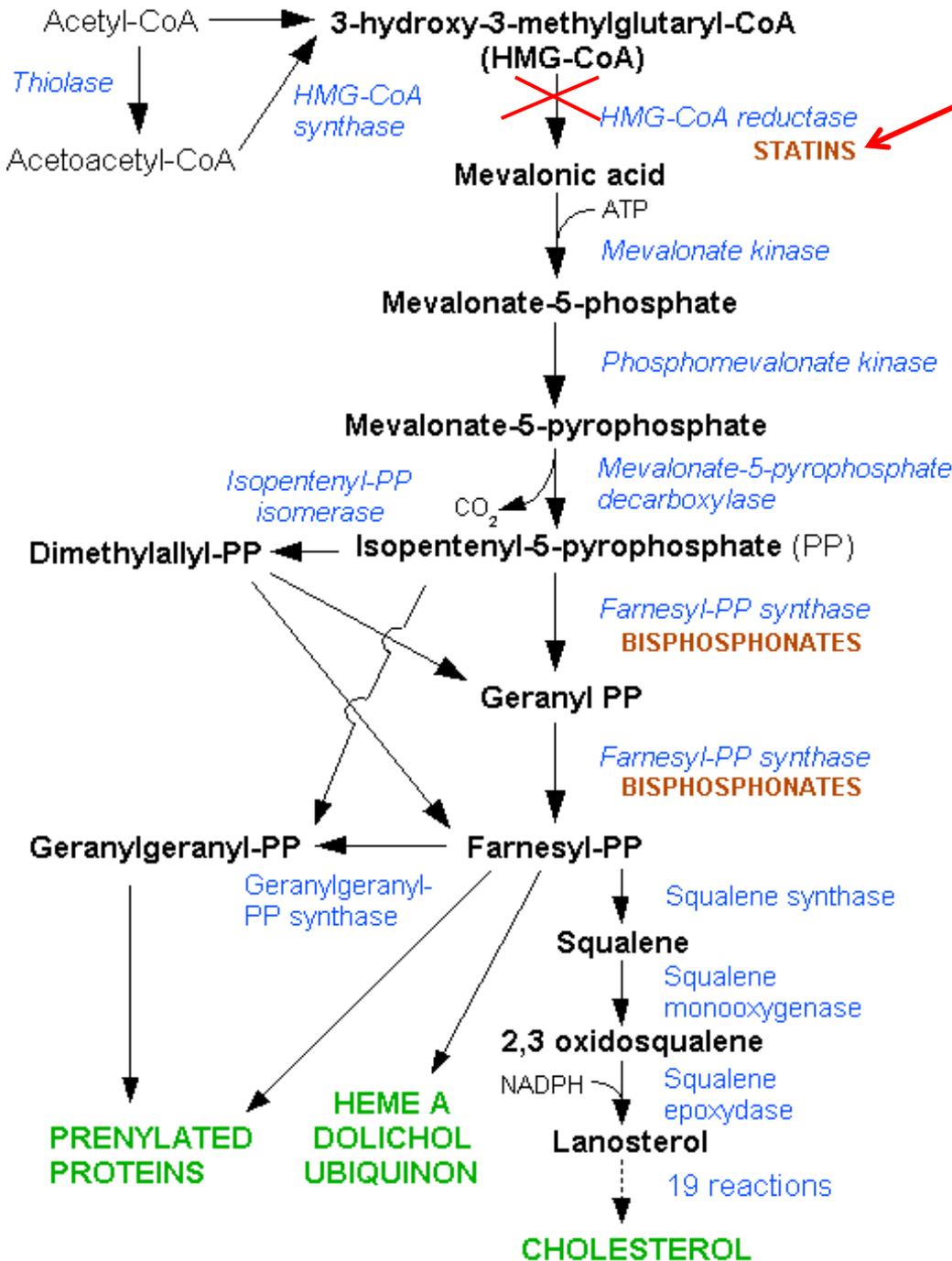
# Questions en cours et futures

1. Peut-on prévenir ou corriger les effets néfastes d'une diète riche en cholestérol sur les fonctions cognitives et cérébrovasculaires ?
2. Est-ce que d'autres facteurs de risque de DVa auront des effets semblables ?
3. Peut-on identifier des mécanismes cellulaires communs pour des pistes thérapeutiques à spectre large ?
4. Est-ce que l'exercice ou un rythme de vie sain pourrait prévenir les effets néfastes des facteurs de risque dans des conditions de susceptibilité accrue ?

Peut-on prévenir ou bloquer les effets néfastes d'une diète riche en cholestérol chez les souris TGF ?



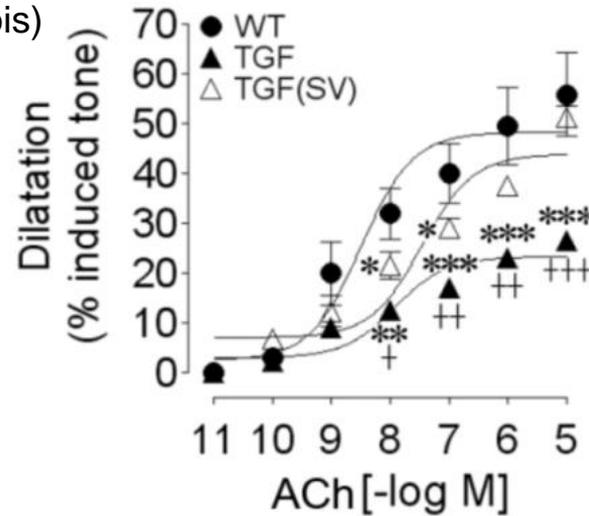
# Simvastatine



Oyster mushroom contains Lovastatin

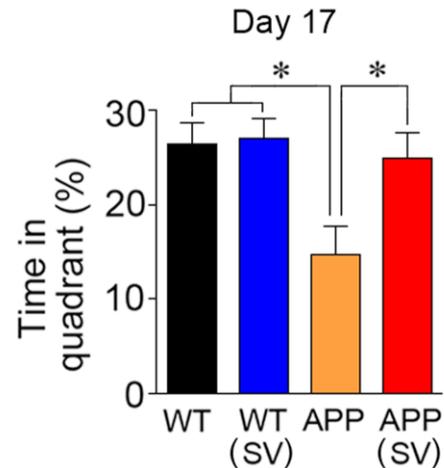
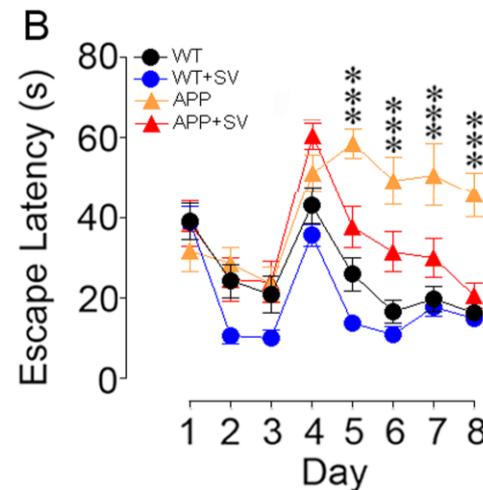
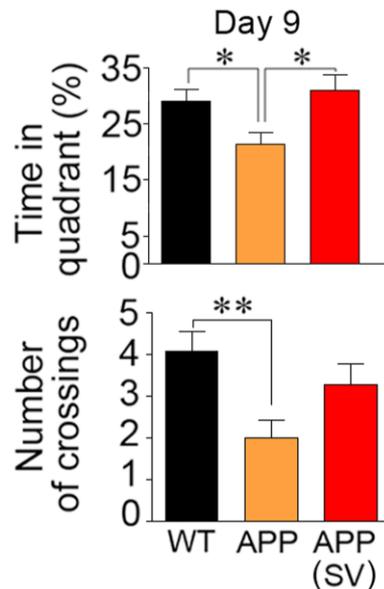
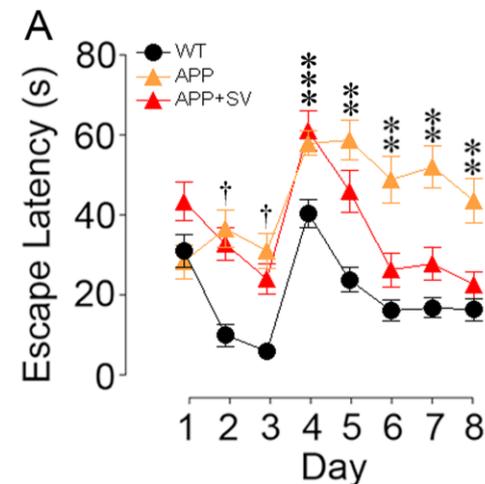
# Pourquoi la Simvastatine (SV) ?

Vieilles souris TGF (18-20 mois)



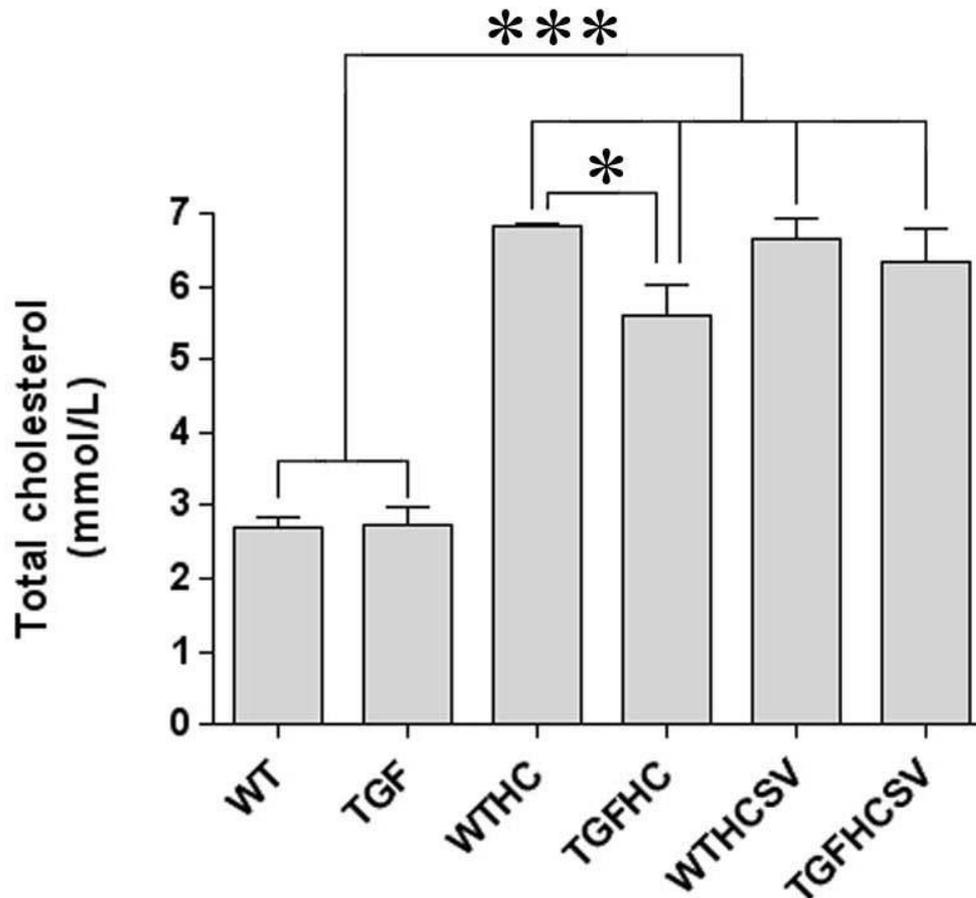
Tong et al, en préparation

Souris APP adultes (6 mois)



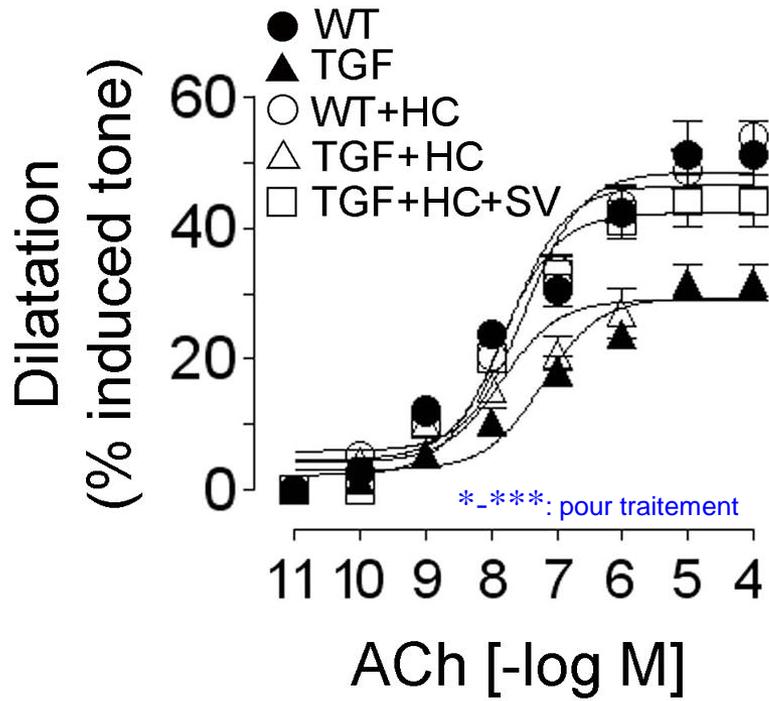
Tong et al, J Neurosci 2012

# Effets de la simvastatine sur les taux de cholestérol

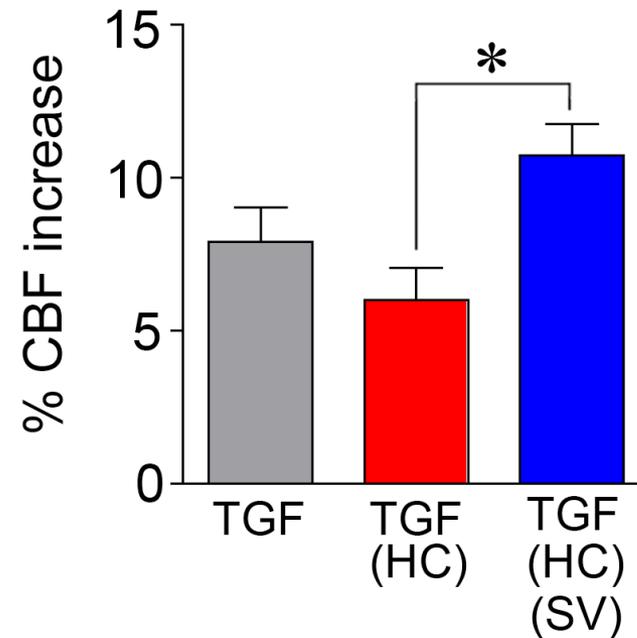


# Effets de la simvastatine sur les déficits cérébrovasculaires

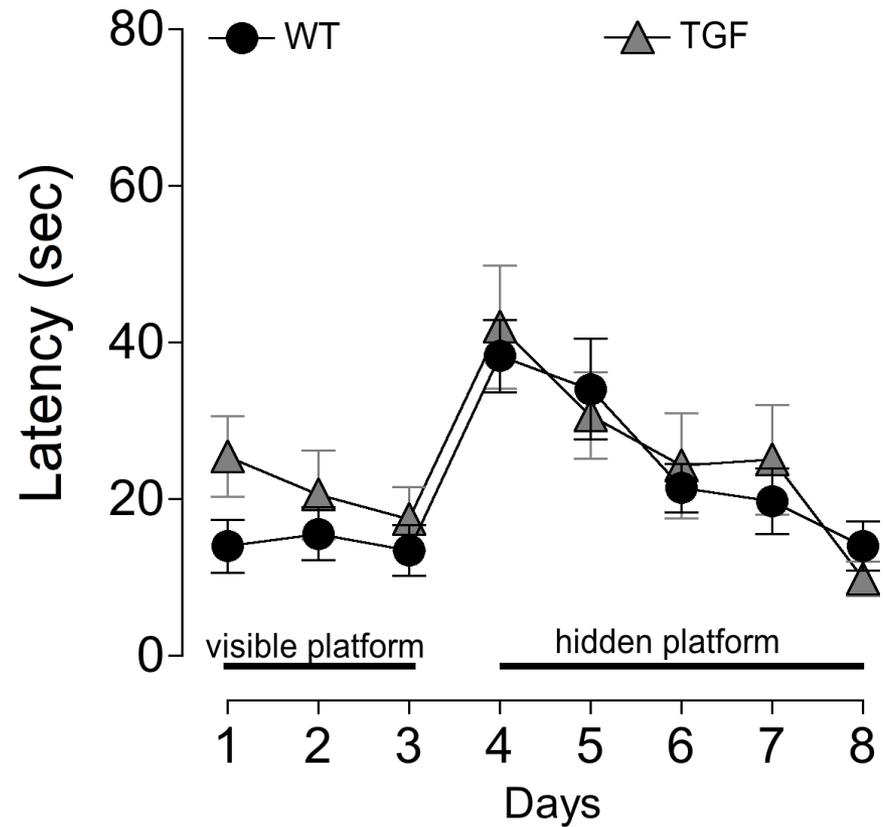
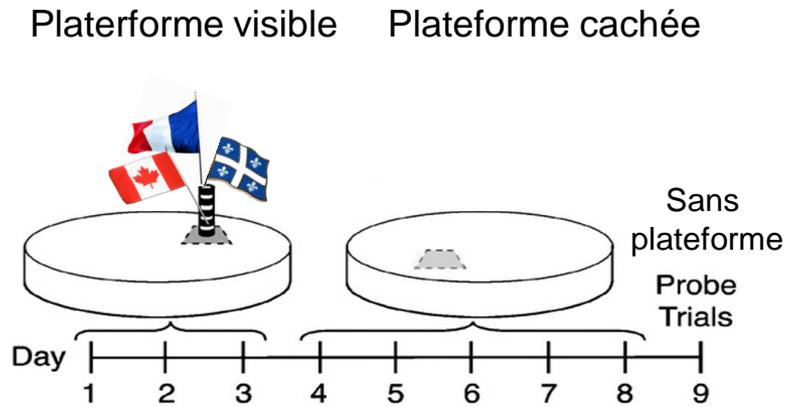
Réactivité cérébrovasculaire



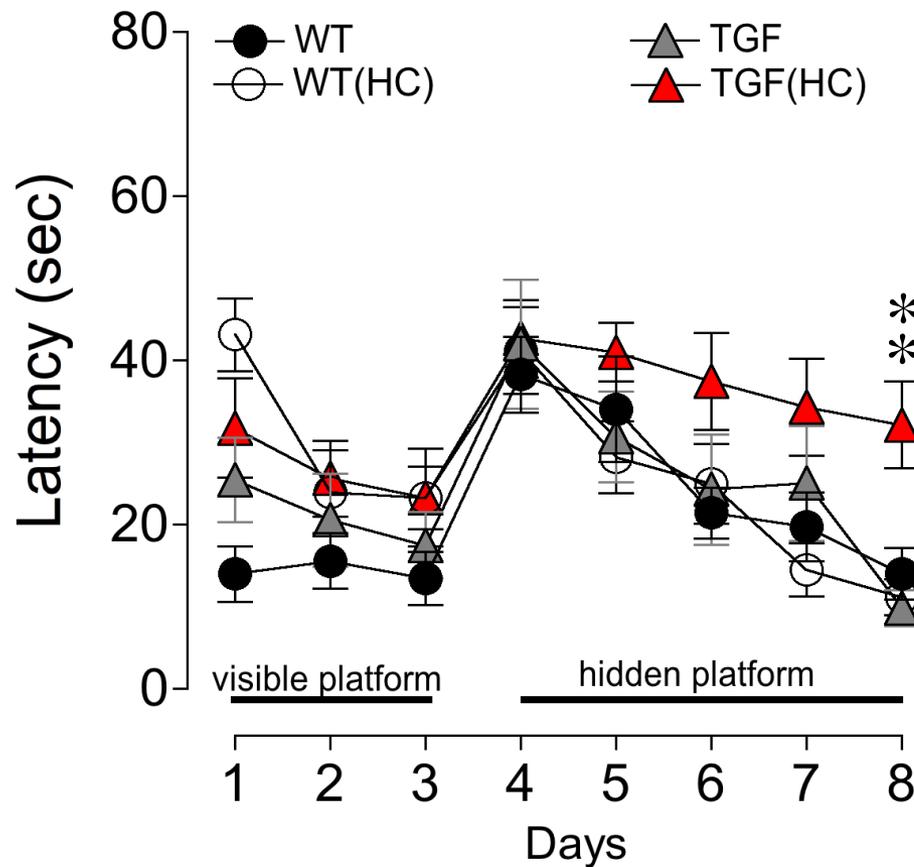
Couplage neurovasculaire



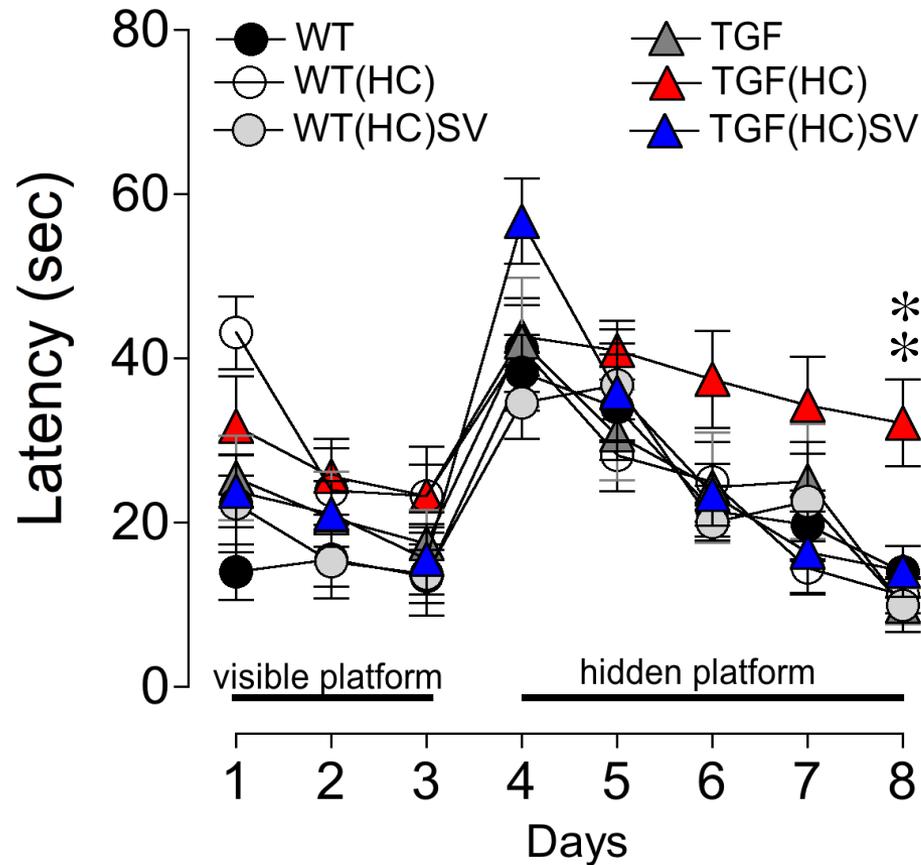
# Effets de la simvastatine sur les déficits cognitifs



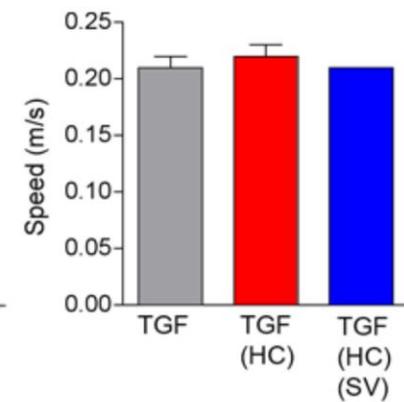
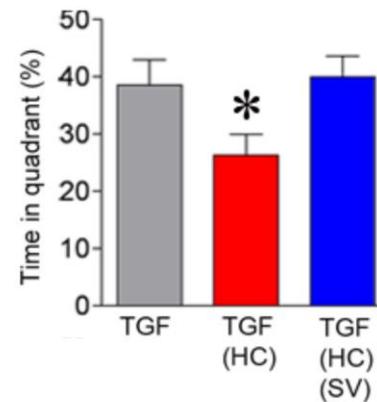
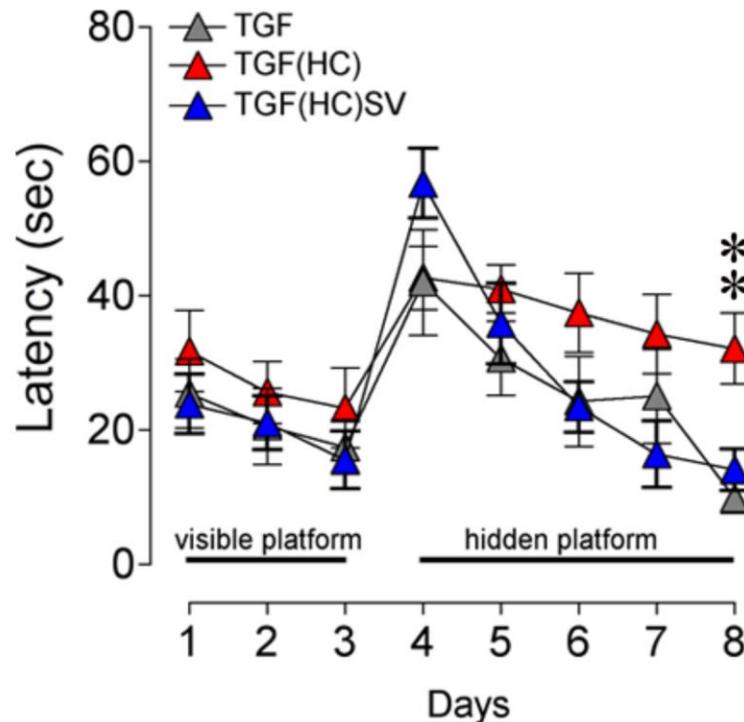
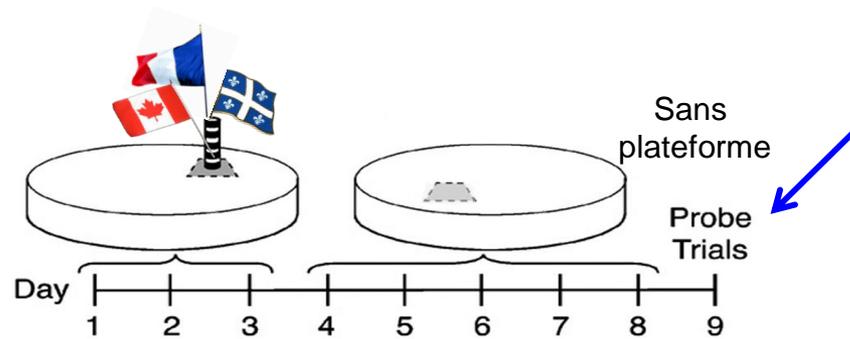
# Effets de la simvastatine sur les déficits cognitifs



# Effets de la simvastatine sur les déficits cognitifs



# Effets de la simvastatine sur les déficits cognitifs



## Merci de votre attention

### Membres du labo :

**Dr Xinkang TONG**

Dr Clotile Lecrux

Dr Sefika Ozcelik

Ms Jessika Royea, MSc

Ms Pauline Martinot, MD

Ms Yunzi Li, MSc

Dr Maria La Calle

### Etudiants et post-docs récents :

Dr Shivraj Jhana

Ms Yiota Papadopoulos, PhD

Dr Xavier Toussay

Dr Baptiste Lacoste

Dr Luqing Zhang

Mrs Aman Badhwar, PhD

Ms Jessica Mills, MSc

### Collaborateurs:

Dr Pedro Rosa-Netto

Dr Barry Bedell



**Alzheimer Society**  
CANADA



**HEART &  
STROKE  
FOUNDATION**

*Finding answers. For life.*



**CIHR IRSC**  
Canadian Institutes of Health Research  
Institut de recherche en santé du Canada