

# Microangiopathie cérébrale et troubles cognitifs

## Small Vessel Disease and Cognitive Disorders

Agnès Jacquin-Piques

Centre Mémoire, Ressources et Recherche – Département de Neurologie, Centre Hospitalier Universitaire Dijon – Bourgogne, Dijon, France

**Résumé:** La microangiopathie cérébrale correspond à l'atteinte des petits vaisseaux cérébraux. Les marqueurs de la microangiopathie en imagerie cérébrale sont de nature ischémique et hémorragique: petits infarctus sous-corticaux récents, lacune d'origine vasculaire présumée, hypersignaux de substance blanche, espaces péri-vasculaires, microsaignements cérébraux, atrophie cérébrale, sidérose superficielle corticale et hémorragies sous-arachnoïdiennes focales. Ces lésions sont considérées actuellement comme les principaux facteurs des troubles cognitifs d'origine vasculaire, d'autant plus qu'il semblerait exister un continuum entre microangiopathie cérébrale et maladie d'Alzheimer. La microangiopathie regroupe deux entités: l'angiopathie non amyloïde, favorisée par l'âge avancé et les facteurs de risque vasculaire, et l'angiopathie amyloïde, dont les principales caractéristiques cliniques, outre les troubles cognitifs, sont la survenue de déficits neurologiques itératifs stéréotypés et d'hématomes intra-parenchymateux lobaires.

**Mots-clés:** Lacunes, microsaignements cérébraux, hypersignaux de substance blanche, angiopathie non amyloïde, angiopathie amyloïde

**Zusammenfassung:** Zerebrale Mikroangiopathien umfassen eine Gruppe neuropathologischer Prozesse, die die kleinen Perforationsarterien, Arteriolen und Kapillaren beeinflussen. Neuroimaging-Merkmale der Einengung der kleinen Koronararterienäste (Small Vessel Disease) sind ischämische und hämorrhagische Marker: jüngster kleiner subkortikaler Infarkt, Lakune vermuteten vaskulären Ursprungs, Hyperintensität der weissen Masse, perivaskuläre Räume, zerebrale Mikroblutungen, Hirnatrophie, kortikale oberflächliche Siderose und akute subarachnoidale Blutungen. Diese Läsionen gelten als der Hauptrisikofaktor der vaskulären kognitiven Störungen. Die zerebrale Mikroangiopathie wird typischerweise in zwei Hauptformen kategorisiert: die nicht-amyloide Angiopathie, die auch als «hypertensive Arteriopathie» bezeichnet wird, die oft mit fortgeschrittenem Alter und vaskulären Risikofaktoren und der zerebralen Amyloidangiopathie zusammenhängt. Die zerebrale Amyloidangiopathie ist klinisch charakterisiert durch kognitive Beeinträchtigungen, intrazerebrale Blutungen und durch transiente Episoden fokaler neurologischer Defizite aufgrund von Subarachnoidalblutungen.

**Schlüsselwörter:** Lakunen, Mikroblutung, Hyperintensität weisser Substanz, nichtamyloide Angiopathie, zerebrale Amyloidangiopathie

**Abstract:** Cerebral small vessel disease encompasses a group of neuropathological processes affecting the small perforating arteries, arterioles and capillaries. Neuroimaging features of small vessel disease are ischemic and hemorrhagic markers: recent small subcortical infarct, lacune of presumed vascular origin, white matter hyperintensity, perivascular spaces, cerebral microbleeds, brain atrophy, cortical superficial siderosis and acute convexity subarachnoid hemorrhage. These lesions are considered the main risk factor of vascular cognitive disorders. Cerebral small vessel disease is typically categorized in two main forms: the non-amyloid angiopathy, also called «hypertensive arteriopathy», which is often related to advanced age and vascular risk factors, and the cerebral amyloid angiopathy. Cerebral amyloid angiopathy is clinically characterized by cognitive impairment, intra-cerebral hemorrhage and amyloid spell due to sub-arachnoid hemorrhage.

**Keywords:** Lacunes, microbleeds, white matter hyperintensity, non-amyloid angiopathy, cerebral amyloid angiopathy

## Introduction

La microangiopathie cérébrale est un terme générique encore mal défini, qui désigne un ensemble de lésions cérébrales ischémiques et hémorragiques pouvant être détectées en Imagerie par Résonance Magnétique (IRM). Souvent banalisées jusqu'alors car méconnues, ces lésions

### Abréviations utilisées dans l'article:

APP	Amyloid Precursor Protein
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
CADASIL	Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LCR	Liquide Céphalo-Rachidien
STRIVE	Standards for Reporting Vascular Changes on Neuroimaging

sont considérées actuellement comme les principaux facteurs des troubles cognitifs d'origine vasculaire. On distingue deux entités: l'angiopathie non amyloïde et l'angiopathie amyloïde, ce qui laisse suspecter des liens étroits entre lésions cérébrales vasculaires et lésions amyloïdes de la maladie d'Alzheimer.

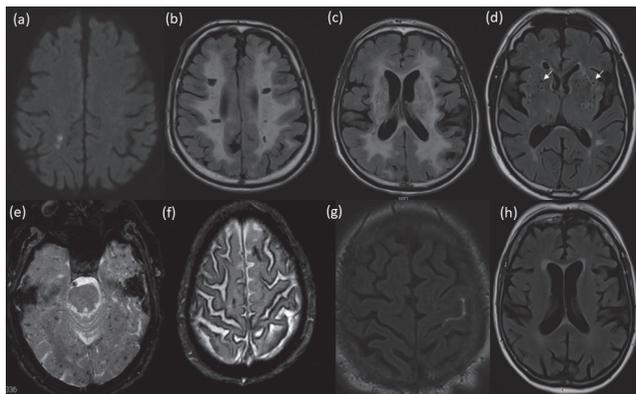
Dans cet article, nous aborderons uniquement la microangiopathie acquise, les lésions d'origine génétique (CADASIL, angiopathie amyloïde cérébrale familiale) étant exclues.

## Définition

La microangiopathie se définit par l'atteinte des petits vaisseaux cérébraux (*small vessel disease*) [1–2]. Les petits vaisseaux correspondent à tous vaisseaux ayant un diamètre compris entre 5 µm et 2 mm, situés dans le parenchyme cérébral ou les espaces sous-arachnoïdiens (vaisseaux leptoméningés): petites artères, artérioles, capillaires, veinules, petites veines. Les petites artères ou artérioles impliquées peuvent être des branches superficielles irriguant le cortex cérébral, ou des branches profondes à destination des noyaux gris centraux, des thalami ou du tronc cérébral. Dans tous les cas, ce sont de petites artères ou artérioles terminales.

## Marqueurs de la microangiopathie cérébrale en neuroimagerie

En 2013 a été publié un consensus d'experts, STRIVE (*standards for reporting vascular changes on neuroimaging*)



**Figure 1.** Marqueurs de la microangiopathie cérébrale en IRM cérébrale: (a) Infarctus sous-cortical punctiforme récent pariétal droit : hypersignal en séquence de diffusion; (b) Lacunes d'origine vasculaire présumée: hyposignaux en séquence T2 FLAIR; (c) Hypersignaux de substance blanche: hyperintensités sous-corticales en séquence T2 FLAIR; (d) Dilatation des espaces péri-vasculaires: hyposignaux en séquence T2 FLAIR (flèches); (e) microsaignements cérébraux: hyposignaux en séquence T2\*; (f) sidérose corticale superficielle: hyposignaux diffus des espaces sous-arachnoïdiens en séquence T2\*; (g) hémorragie sous-arachnoïdienne focale: hypersignal sous-arachnoïdien focal en séquence T2 FLAIR; (h) atrophie cérébrale; séquence T2 FLAIR.

[1], définissant les lésions de microangiopathie cérébrale en IRM. Ces lésions sont, pour la plupart, d'ordre ischémique ou hémorragique. On distingue les petits infarctus sous-corticaux récents, les lacunes d'origine vasculaire présumée, les hypersignaux de substance blanche, les espaces péri-vasculaires, les microsaignements cérébraux (*microbleeds*), l'atrophie cérébrale, la sidérose superficielle corticale et les hémorragies sous-arachnoïdiennes focales (Fig. 1).

Les petits infarctus sous-corticaux récents correspondent aux manifestations aiguës de la microangiopathie par atteinte des artérioles perforantes. La plupart de ces infarctus deviendront des lacunes, mais certains peuvent ne plus être visibles en imagerie cérébrale avec le temps. D'après le registre dijonnais des AVC [3], ces lésions aiguës correspondent à 28 % des infarctus cérébraux symptomatiques. Certaines de ces lésions sont asymptomatiques et de découverte fortuite tandis que d'autres peuvent ne pas être visualisées par les techniques d'imagerie conventionnelle, alors même que le patient présente un syndrome lacunaire clinique (30 % des cas en IRM, 50 % des cas en tomodensitométrie) [4]. Dans ce cas, ce sont les nouvelles techniques d'imagerie, telles que l'IRM 7 teslas, uniquement disponibles dans les laboratoires de recherche, qui permettraient d'objectiver des lésions ischémiques de petite taille, corticales ou sous-corticales [5].

La nouvelle classification distingue ces lésions des lacunes d'origine vasculaire présumée, décrites comme des lésions rondes ou ovalaires, d'allure liquidienne (signal identique à celui du liquide céphalorachidien en IRM), de 3 à 15 mm de diamètre, correspondant à des séquelles d'infarctus sous-corticaux ou d'hémorragie dans le territoire d'une artériole perforante.

Les hypersignaux de substance blanche d'origine vasculaire présumée correspondent à des hyperintensités sous-corticales T2 FLAIR en IRM, d'étendue variable, bilatérale et symétrique et dont la physiopathologie reste complexe et méconnue. Ils sont considérés comme la source principale de troubles cognitifs.

Les espaces péri-vasculaires correspondent à des espaces liquidien situés autour des vaisseaux qui traversent la substance blanche ou la substance grise. Leur signal IRM est le même que celui du LCR. Ils apparaissent linéaires ou ronds/ovoïdes avec un diamètre de moins de 3 mm, en fonction de la tranche de section de la coupe d'IRM.

Les microsaignements cérébraux sont des lésions rondes ou ovalaires de 2 à 5 mm de diamètre apparaissant en hypo-intensité dans les séquences T2\* de l'IRM. Ils correspondent à une extravasation de sang dans le tissu périvasculaire. Leur localisation peut être lobaire ou profonde, et ils peuvent être associés à des hémorragies intra-parenchymateuses.

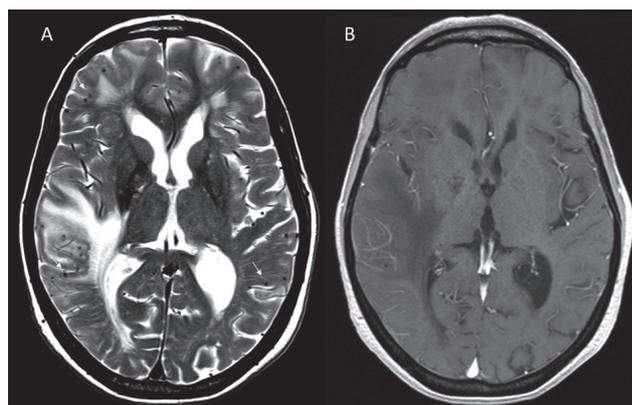
La sidérose corticale superficielle et les hémorragies méningées focales apparaissent également en hypo-intensité sur les séquences T2\*, au niveau des espaces sous-arachnoïdiens du cortex cérébral.

L'atrophie cérébrale correspond à une réduction du volume cérébral, en l'absence de lésion cérébrale macroscopique. Elle peut être globale ou focale (corps calleux, ganglions de la base ...).

## Présentation clinique de la microangiopathie

Les manifestations cliniques de la microangiopathie sont variées. Les plus connues correspondent aux déficits neurologiques aigus et focaux, d'origine ischémique ou hémorragique, transitoires ou constitués. Les syndromes lacunaires en constituent les manifestations ischémiques les plus classiques: déficit moteur pur, déficit sensitif pur, hémiparésie ataxiante, dysarthrie – main malhabile, déficit sensitivo-moteur [6]. Des déficits neurologiques transitoires récidivants et stéréotypés doivent faire évoquer une hémorragie méningée focale symptomatique [7].

La microangiopathie serait également responsable de près de 45% des troubles cognitifs majeurs [8]. Les lésions cérébrales les plus pourvoyeuses de troubles cognitifs sont les hypersignaux de substance blanche, les lacunes et les microhémorragies. L'étude européenne multicentrique LADIS study [9–10], évaluant des patients de 65 à 84 ans, a permis d'apporter des arguments en ce sens. En effet, les patients qui avaient des hypersignaux de substance blanche présentaient des troubles cognitifs à type de troubles dysexécutifs, altération de la vitesse de traitement de l'information, troubles attentionnels, en dénomination et des praxies visuo-constructives [11]. En outre, les patients qui avaient la perte d'autonomie la plus importante étaient ceux dont les hypersignaux de substance blanche étaient les plus nombreux et confluent. La présence de lésions lacunaires était également un facteur indépendant de déclin cognitif, surtout celles présentes au niveau de localisations cérébrales stratégiques (thalamus, putamen, pallidum) [12]. En outre, la LADIS study a également souligné une évolution cognitive plus péjorative (dans les domaines



**Figure 2.** Marqueurs de l'angiopathie amyloïde cérébrale de forme inflammatoire en IRM cérébrale: (A) Nombreux microsaignements cérébraux lobaires disséminés (flèches); séquence T2\*; (B) œdème temporo-pariétal gauche asymétrique; séquence T2 FLAIR.

de la mémoire, des fonctions exécutives et de la vitesse de traitement de l'information) en cas d'association hypersignaux de substance blanche et atrophie cérébrale tempore interne [13]. Enfin, les microhémorragies cérébrales sont également pourvoyeuses de troubles cognitifs: ralentissement psychomoteur, troubles dysexécutifs, baisse des performances attentionnelles, et déficits aux tests mnésiques en cas de lésions lobaires [14].

D'autres symptômes sont également décrits en lien avec la microangiopathie: troubles de la marche et de l'équilibre pouvant entraîner des chutes, incontinence urinaire, symptômes dépressifs [10].

## Catégorisation des différents types de microangiopathie

Les pathologies sporadiques des petits vaisseaux cérébraux peuvent être classées en deux grandes catégories distinctes: l'angiopathie amyloïde et l'angiopathie non amyloïde (Tab. 1).

**Tableau 1.** Différences cliniques, radiologiques et anatomopathologiques entre l'angiopathie cérébrale amyloïde et l'angiopathie cérébrale non amyloïde, d'après [2].

Critères	Angiopathie amyloïde	Angiopathie non amyloïde
Neuropathologie	Dépôts amyloïdes dans les vaisseaux cérébraux et leptoméniges	Amincissement du collagène, altération des muscles lisses de la média, dépôts de lipides
Hémorragie intra-cérébrale	Lobaire	Profonde (noyaux gris centraux surtout)
Infarctus cérébral	Rare	Lacunes
Principales autres manifestations cliniques	Déficits neurologiques transitoires stéréotypés, troubles cognitifs, encéphalopathie sub-aiguë (forme inflammatoire)	Troubles cognitifs, troubles de la marche
Microsaignements	Lobaires	Profonds
Sidérose corticale superficielle	Fréquente: 40%	Rare: <5%
Espaces péri-vasculaires dilatés	Centres semi-ovales	Noyaux gris centraux
Hypersignaux de substance blanche	A prédominance postérieure	Toutes localisations

L'angiopathie non amyloïde, ou angiopathie hypertensive, se caractérise par une altération de la paroi des vaisseaux cérébraux, par amincissement du collagène, rétrécissement de la lumière des vaisseaux, perte progressive des muscles lisses de la média, et parfois dépôts de lipides, mais sans dépôt amyloïde [2, 15]. Elle est favorisée par l'âge avancé et la plupart des facteurs de risque vasculaires, tels l'hypertension artérielle, le diabète sucré, le tabagisme. Elle affecte préférentiellement les artérioles perforantes terminales des noyaux gris centraux et de la substance blanche profonde. Elle peut être responsable de toutes les lésions de microangiopathie préalablement décrites, ischémiques ou hémorragiques. Cliniquement, l'angiopathie non amyloïde est responsable d'une atteinte cognitive sous-corticale [16], caractérisée par des troubles dysexécutifs au premier plan (troubles d'inhibition, de contrôle et d'exécution des tâches) et des troubles mnésiques au second plan (troubles en mémoire épisodique verbale en rappel, avec aide de l'indicateur). Peuvent s'y associer des modifications comportementales (ralentissement, apathie, labilité émotionnelle) et des troubles neurologiques extra-cognitifs (syndrome extra-pyramidal, troubles de la marche, dysarthrie).

L'angiopathie amyloïde cérébrale [17] est caractérisée par la présence de dépôts de peptides A- $\beta$ -amyloïdes (peptides A $\beta$  1-40 distincts des plaques de la maladie d'Alzheimer constituées de peptides A $\beta$  1-42) dans la paroi d'artères de petit et de moyen calibre, voire de capillaires ou de veines, au niveau leptoméningé et cérébral. Le siège des dépôts amyloïdes est cortical lobaire et au niveau des espaces méningés, essentiellement en postérieur (lobes pariétaux et occipitaux). Contrairement à l'angiopathie non amyloïde, les régions cérébrales profondes sont épargnées. Le cervelet peut également être le siège de dépôts amyloïdes. Les lésions cérébrales préalablement décrites en imagerie peuvent toutes se rencontrer au cours de l'angiopathie amyloïde. La physiopathologie n'est pas claire, mais les hypothèses les plus récentes évoquent un dysfonctionnement du drainage des peptides amyloïdes par le liquide interstitiel cérébral [18]. Les manifestations cliniques liées à l'angiopathie amyloïde cérébrale sont de trois ordres: hématome lobaire spontané,

déficit neurologique transitoire ou *amyloid spell*, et troubles cognitifs. Le registre dijonnais des AVC [19] a souligné une incidence de 12,4 hématomas intra-parenchymateux pour 100 000 sujets par an entre 1985 et 2008, représentant 9 % des AVC. Parmi ces hémorragies, 49 % étaient des hématomas lobaires. Malgré une incidence constante sur la période étudiée, cette étude a mis en évidence une augmentation de la proportion d'hématomas lobaires. Les déficits neurologiques transitoires liés à l'angiopathie amyloïde correspondent à de multiples épisodes récidivants et stéréotypés durant quelques minutes. Les symptômes peuvent être positifs (paresthésies chéiro-orales, phénomènes visuels, clonies) ou négatifs (déficit moteur ou visuel, troubles du langage) [7]. Ces épisodes neurologiques récidivants sont associés à la présence d'hémorragies méningées focales secondaires à des dépôts amyloïdes leptoméningés. Enfin, l'angiopathie amyloïde est également responsable de troubles cognitifs, par deux mécanismes: une atteinte neurodégénérative liée à la maladie d'Alzheimer d'une part, et une atteinte vasculaire d'autre part. En effet, plus de 80 % des patients ayant une maladie d'Alzheimer présentent des dépôts vasculaires de peptides amyloïdes. En outre, l'existence de dépôts vasculaires amyloïdes est associée à une forme plus grave de maladie d'Alzheimer, avec un déclin cognitif plus sévère [20]. Des critères diagnostiques reposant sur des données cliniques et radiologiques ont été établis (critères de Boston [21] et Boston modifiés [22]) afin de différencier les angiopathies amyloïdes probables et possibles (Tab. 2). L'angiopathie amyloïde peut également parfois survenir de façon aiguë ou sub-aiguë : il s'agit de l'angiopathie amyloïde inflammatoire [23]. Elle se caractérise par une inflammation des artères de petit et moyen calibre (vascularite aiguë). Cette inflammation est périvasculaire ou intramurale, associée à des dépôts de peptides A $\beta$  1-40. L'âge moyen de survenue est de 65 ans. Elle se caractérise par un tableau d'encéphalopathie aiguë ou sub-aiguë avec troubles cognitifs, troubles du comportement, céphalées, crises comitiales, signes neurologiques focaux et possibles troubles de conscience. L'imagerie cérébrale met en évidence un œdème cérébral asymétrique par atteintes cortico-

**Tableau 2.** Critères diagnostiques d'angiopathie amyloïde probable et possible (critères de Boston et Boston modifiés), d'après [21, 22]

Classification	Critères diagnostiques
<b>Angiopathie cérébrale amyloïde probable</b>	Données cliniques et d'imagerie (IRM avec séquence T2*) mettant en évidence: Hémorragies multiples restreintes aux régions lobaires, corticales ou cortico-sous-corticales (hémorragies cérébelleuses acceptées) ou Hémorragie unique lobaire, corticale ou cortico-sous-corticale et sidérose superficielle focale ou disséminée <sup>1</sup> Age $\geq$ 55 ans Absence d'autre cause d'hémorragie ou de sidérose superficielle
<b>Angiopathie cérébrale amyloïde possible</b>	Données cliniques et d'imagerie (IRM avec séquences T2*) mettant en évidence: Hémorragie unique restreinte aux régions lobaires, corticales ou cortico-sous-corticales ou Sidérose superficielle focale ou disséminée <sup>1</sup> Age $\geq$ 55 ans Absence d'autre cause d'hémorragie ou de sidérose superficielle

<sup>1</sup> La sidérose est focale si elle est étendue à moins de quatre sillons, disséminée si elle est étendue à quatre sillons ou plus.

**Tableau 3.** Critères diagnostiques de l'angiopathie amyloïde cérébrale inflammatoire, d'après [24].

Classification	Critères diagnostiques
Angiopathie amyloïde inflammatoire probable	Age $\geq$ 40 ans Présence d'au moins un des signes cliniques suivants: céphalées, troubles de la conscience, modification du comportement, déficit focal, épilepsie; ces signes ne sont pas imputables à une hémorragie cérébrale aiguë A l'IRM cérébrale: lésions de la substance blanche unifocales ou multifocales (cortico-sous-corticales ou profondes) asymétriques et étendues à la substance blanche immédiatement sous-corticale (fibres en U); l'asymétrie n'est pas due à une hémorragie cérébrale ancienne Présence d'au moins une des lésions hémorragiques cortico-sous-corticales suivantes: hémato-me lobaire, micro-hémorragie lobaire, sidérose superficielle corticale Absence de cause néoplasique, infectieuse ou autre
Angiopathie amyloïde inflammatoire possible	Age $\geq$ 40 ans Présence d'au moins un des signes cliniques suivants: céphalées, troubles de la conscience, modification du comportement, déficit focal, épilepsie; ces signes ne sont pas imputables à une hémorragie cérébrale aiguë A l'IRM cérébrale: lésions de la substance blanche étendues à la substance blanche immédiatement sous-corticale (fibres en U) Présence d'au moins une des lésions hémorragiques cortico-sous-corticales suivantes: hémato-me lobaire, micro-hémorragie lobaire, sidérose superficielle corticale Absence de cause néoplasique, infectieuse ou autre

sous-corticales multifocales (Fig. 2). Des critères diagnostiques d'angiopathie amyloïde inflammatoire ont été définis récemment (Tab. 3) [24].

## Continuum entre microangiopathie vasculaire et maladie d'Alzheimer

L'association entre facteurs de risque vasculaires et maladie d'Alzheimer semble bien plus complexe qu'une simple coïncidence due à l'âge des patients. Le rôle exact des facteurs de risque vasculaires dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer n'est pas connu [25]. Ces facteurs de risque vasculaires pourraient provoquer un dysfonctionnement neuronal via l'athérosclérose, entraînant une hypoperfusion cérébrale. L'hypoperfusion cérébrale, par le biais de la production d'agents oxydants, pourrait augmenter les dépôts amyloïdes par augmentation du clivage de l'APP (Amyloid Precursor Protein) en protéine  $\beta$ -amyloïde, altération du passage de la protéine  $\beta$ -amyloïde à travers la barrière hémato-encéphalique et diminution de la clairance cérébrale de la protéine  $\beta$ -amyloïde. Les dépôts amyloïdes sont connus pour avoir des propriétés neurotoxiques et pro-inflammatoires, ainsi qu'un rôle de vasoconstriction des vaisseaux cérébraux et d'atténuation de la vasodilatation induite par l'acétylcholine. L'accumulation de protéines  $\beta$ -amyloïdes pourrait ainsi entraîner un dysfonctionnement de l'homéostasie entre neurones, cellules gliales et cellules vasculaires cérébrales, et ainsi provoquer à leur tour un défaut de la régulation du flux sanguin cérébral.

## Conclusion

La microangiopathie est donc le reflet de l'atteinte des petits vaisseaux cérébraux, pouvant revêtir différents aspects à l'imagerie. Elle est considérée comme le principal facteur de risque de troubles cognitifs et pourrait interve-

### Messages-clés

- La microangiopathie cérébrale est considérée actuellement comme le facteur de risque principal des troubles cognitifs d'origine vasculaire.
- La microangiopathie cérébrale se répartit en deux entités distinctes: l'angiopathie cérébrale non amyloïde, liée à l'âge et aux principaux facteurs de risque vasculaires, et l'angiopathie cérébrale amyloïde.
- Les trois principales manifestations cliniques de l'angiopathie cérébrale amyloïde sont les hémorragies cérébrales intra-parenchymateuses lobaires, les déficits neurologiques transitoires itératifs et stéréotypés (*amyloid spell*) et les troubles cognitifs.
- L'angiopathie cérébrale amyloïde inflammatoire se manifeste par un tableau d'encéphalopathie aiguë ou sub-aiguë.

nir dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer. Comprendre les liens entre microangiopathie et maladie d'Alzheimer constituera une avancée vers une prise en charge plus adaptée.

## Bibliographie

1. Wardlaw JM, Smith EE, Blessels GJ, et al.: Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol* 2013; 12: 822–838.
2. Charimidiou A, Pantoni L, Love S: The concept of sporadic cerebral small vessel disease: a road map on bey definitions and current concepts. *Int J Stroke* 2016; 11: 6–18.
3. Béjot Y, Catteau A, Caillier M, et al.: Trends in incidence, risk factors and survival in symptomatic lacunar stroke in Dijon, France, from 1989 to 2006: a population based study. *Stroke* 2008; 39: 1945–1951.
4. Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MM: Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2002; 33: 21–25.

5. van Veluw S, Charimidiou A, van der Kouwe A, et al.: Microbleeds and microinfarcts detection in amyloid angiopathy: a high-resolution MRI-histopathology study. *Brain* 2016; 139: 3151–3162.
6. Fisher CM: Lacunes: small, deep cerebral infarcts. *Neurology* 1964; 15: 774–784.
7. Brunot S, Osseby GV, Rouaud O, et al.: Transient ischaemic attack mimics revealing focal subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2010; 30: 597–601.
8. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al.: Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American heart association. *American stroke association*. *Stroke* 2011; 42: 2672–2713.
9. Pantoni L, Basile AM, Pracucci G, et al.: Impact of age-related cerebral white matter changes on the transition to disability – the LADIS study: rationale, design and methodology. *Neuroepidemiology* 2005; 24: 51–62.
10. Pantoni L, Fierini F, Poggesi A, on behalf of the LADIS Study Group: Impact of cerebral white matter changes on functionality in older adults: an overview of the LADIS study results and future directions. *Geriatr Gerontol Int* 2015; 15: 10–16.
11. Verdelho A, Madureira S, Ferro JM, et al.: LADIS Study. Differential impact of cerebral white matter changes, diabetes, hypertension and stroke on cognitive performance among non-disabled elderly. The LADIS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 1325–1330.
12. Benisty S, Gouw AA, Porcher R, et al.: Location of lacunar infarcts correlates with cognition in a sample of non-disabled subjects with age-related white-matter changes: the LADIS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 478–483.
13. van der Flier WM, van Straaten EC, Barkhof F, et al.: Small vessel disease and general cognitive function in nondisabled elderly: the LADIS study. *Stroke* 2005; 36: 2116–2120.
14. Charimidiou A, Werring DJ: Cerebral microbleeds and cognition in cerebrovascular disease: an update. *J Neurol Sci* 2012; 322: 50–55.
15. Pantoni L: Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2010; 9: 689–701.
16. Dérouesné C: La démence vasculaire: un cadre incertain. *Psychol NeuroPsychiatr Vieil* 2005; 3: 89–96.
17. Charimidiou A, Gang Q, Werring DJ: Sporadic cerebral amyloid angiopathy revisited: recent insights into pathophysiology and clinical spectrum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 124–137.
18. Weller RO, Hawkes CA, Kalaria RN, et al.: White matter changes in dementia: role of impaired drainage of interstitial fluid. *Brain pathol* 2015; 25: 63–78.
19. Béjot Y, Cordonnier C, Durier J, Aboa-Eboulé C, Rouaud O, Giroud M: Intracerebral haemorrhage profiles are changing: results from the Dijon population based-study. *Brain* 2013; 136: 658–664.
20. Pfeifer LA, White LR, Ross GW, et al.: Cerebral amyloid angiopathy and cognitive function: the HAAS autopsy study. *Neurology* 2002; 58: 1629–1634.
21. Knudsen KA, Rosand J, Karluk D, et al.: Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. *Neurology* 2001; 56: 537–539.
22. Linn J, Halpin A, Demaerel P, et al.: Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2010; 74: 1346–1350.
23. Martucci M, Sarria S, Toledo M, et al.: Cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: imaging findings and clinical outcome. *Neuroradiology* 2014; 56: 283–289.
24. Auriel E, Charimidiou A, Gurol ME, et al.: Validation of clinico-radiological criteria for the diagnosis of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *JAMA Neurol* 2015; 73: 197–202.
25. Cai Z, Wang C, He W, et al.: Cerebral small vessel disease and Alzheimer's disease. *Clin Interv Aging* 2015; 10: 1695–1704.

Manuscrit accepté: 24.07.2017

Conflit d'intérêt: L'auteur n'annonce aucun conflit d'intérêt.

#### **Dr. Agnès Jacquin-Piques**

Centre Mémoire, Ressources et Recherche – Département de Neurologie  
Centre Hospitalier Universitaire Dijon – Bourgogne  
Rue Paul Gaffarel 14  
21000 Dijon  
France

agnes.jacquin-piques@chu-dijon.fr