

FIBRILLATION AURICULAIRE ET DÉMENCE : faits et hypothèses

Jean-François Leclercq, Fiorenzo Gaita - Paris et Turin
jf_lecl@yahoo.fr

La littérature récente a mis en évidence un lien statistique entre la fibrillation auriculaire (FA) et la diminution des fonctions cognitives¹⁻⁴. La question maintenant est de savoir s'il y a une relation de cause à effet et quel pourrait en être le mécanisme ? Il y a très grossièrement deux causes fréquentes de démences, les causes dégénératives et les causes vasculaires. A priori on pencherait plutôt pour les secondes... mais comme on ignore beaucoup de choses (en fait, à peu près tout) sur les causes des maladies neurologiques dégénératives, on ne peut rien exclure.

II Les différentes hypothèses

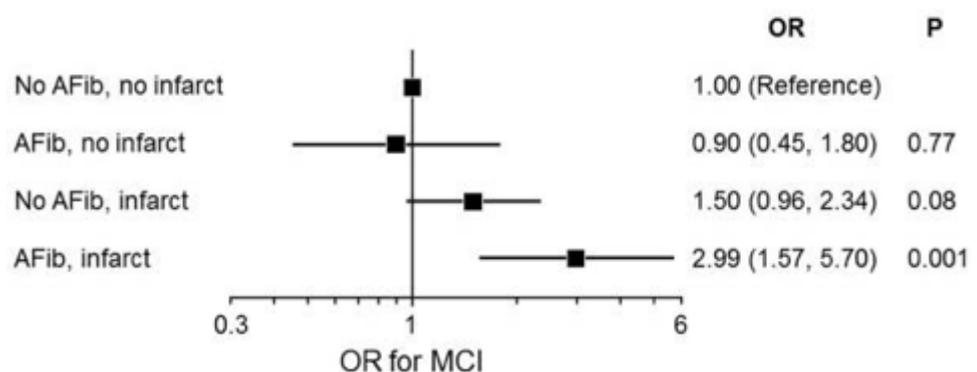
La première hypothèse qui vient à l'esprit du rythmologue est que la FA peut être cause de multiples embolies cérébrales plus ou moins silencieuses et que c'est cela qui à force ampute les capacités cognitives. La première étude montrant l'incidence très élevée des embols passés inaperçus est probablement l'**étude SPINAF** au cours de laquelle on a fait un scanner cérébral chez des patients en FA dans le but d'exclure ceux qui avaient fait un infarctus cérébral asymptomatique : 15% des patients sans aucun antécédent neurologique étaient dans ce cas⁵. Mais on sait aussi que la FA peut diminuer le débit cardiaque et cérébral et peut-être ainsi altérer le fonctionnement des neurones. Ainsi une méta-analyse récente⁶ montre que chez un patient en insuffisance cardiaque, le risque d'atteinte cognitive est doublé s'il a de la FA.

De fait, chez des patients en FA, on observe une diminution de taille à la fois de la matière grise et de la substance blanche, en même temps qu'une diminution des capacités de mémoire, même en l'absence de cicatrice d'infarctus cérébral⁷.

De façon plus générale, que trouve-t-on dans le cerveau des patients en FA ? A l'autopsie⁸, on note presque 2 fois plus d'infarctus cérébraux chez les patients ayant eu de la FA, dont un tiers passés inaperçus cliniquement. En revanche, il n'y a pas d'augmentation significative des lésions caractéristiques de la maladie d'Alzheimer, les plaques amyloïdes et les neurofilaments de protéine Tau.

Une des plus grandes études de neuro-imagerie est celle de la Mayo Clinic⁹ comprenant des résultats d'imagerie par IRM et PETscan. Sur une cohorte de plus de mille patients dont 13% souffraient de FA, on retrouve chez ces derniers davantage d'infarctus cérébraux, en particulier dans la substance blanche, ainsi qu'une diminution du volume de la matière grise, qui reste significative même chez les patients sans trace d'infarctus. En revanche il n'y a pas d'augmentation significative des lésions de la maladie d'Alzheimer (plaques β -amyloïdes) ni d'hypersignaux de la matière blanche, ni de diminution du volume de l'hippocampe, ni de diminution du métabolisme glucidique. Dans cette cohorte de patients, le lien entre infarctus cérébral et diminution des fonctions cognitives est évident, plus que celui entre FA et démence **Figure 1**.

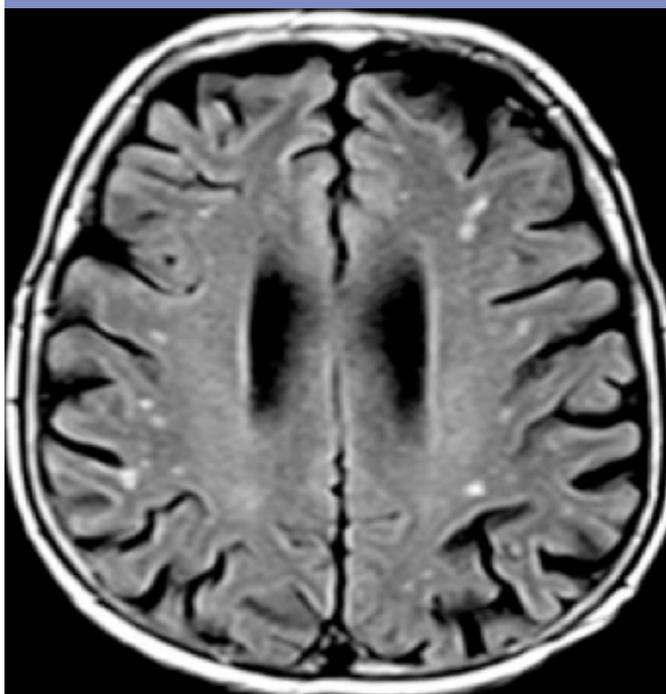
Figure 1 :
Risque relatif
d'altération de la
fonction cognitive
chez les patients
en FA avec
ou sans infarctus
cérébral



Bref, il n'y a aucune évidence que l'existence d'accès de FA augmente le risque de développer une maladie d'Alzheimer, et le lien entre la survenue d'infarctus cérébral et l'altération des fonctions cognitives ne surprend aucun clinicien expérimenté... Mais qu'en est-il en l'absence d'infarctus cérébral constitué ? Une étude de population longitudinale avec évaluation cognitive annuelle¹⁰ montre que lorsque de la FA apparaît chez un sujet âgé, son score de fonctions cognitives chute de façon bien plus nette que chez ses contemporains restés en rythme sinusal, en l'absence de tout événement cérébral, ce que retrouvait également une méta-analyse de 21 études¹¹.

Compte tenu de tout cela, **l'hypothèse la plus probable** est que la FA entraîne un risque plus élevé de démence progressive en raison de la répétition d'embols cérébraux silencieux, de petite taille, mais multiples. Ceci est conforté par l'étude menée à Turin¹² qui retrouve un nombre très élevé d'hypersignaux bien limités correspondant à de l'ischémie silencieuse chez les patients en FA **Figure 2**. Ils sont présents chez 90% des patients contre 40% chez les témoins, et bien plus nombreux (en moyenne 33 dans les FA paroxystiques et 41 dans les persistantes contre 12 chez les témoins qui en ont). De plus, ils sont aussi bien corticaux que sous-corticaux, et souvent dans le lobe frontal, ce qui n'est pas le cas chez les témoins

Figure 2 : IRM cérébrale (séquence FLAIR) chez un patient ayant de la FA paroxystique. Noter les nombreux hypersignaux corticaux et sous-corticaux, y compris en zone frontale.



Ces lésions fréquentes sont associées à une altération des scores de fonction cognitive, surtout si elles sont frontales.

Or nous savons bien (pour l'avoir montré les premiers) que la technique d'ablation de la FA entraîne souvent l'apparition de tels hypersignaux le lendemain de l'intervention¹³. Dans ces cas, la nature embolique de la lésion n'est guère douteuse...

Mais le plus intéressant est le devenir de ces hypersignaux « créés » par l'ablation : ils disparaissent dans les semaines suivantes. C'est un gros argument pour penser que les lésions visibles à l'IRM ne représentent, là encore, qu'une partie de celles occasionnées par les embols à répétition chez les patients ayant de la FA. Comment s'étonner, maintenant que l'on sait qu'il suffit de quelques heures de FA pour diminuer de façon importante le taux d'antithrombine, la protéine sérique qui nous sert de façon physiologique à empêcher la formation de thrombus, pour la simple raison qu'elle est consommée par une quantité excessive de thrombine¹⁴.

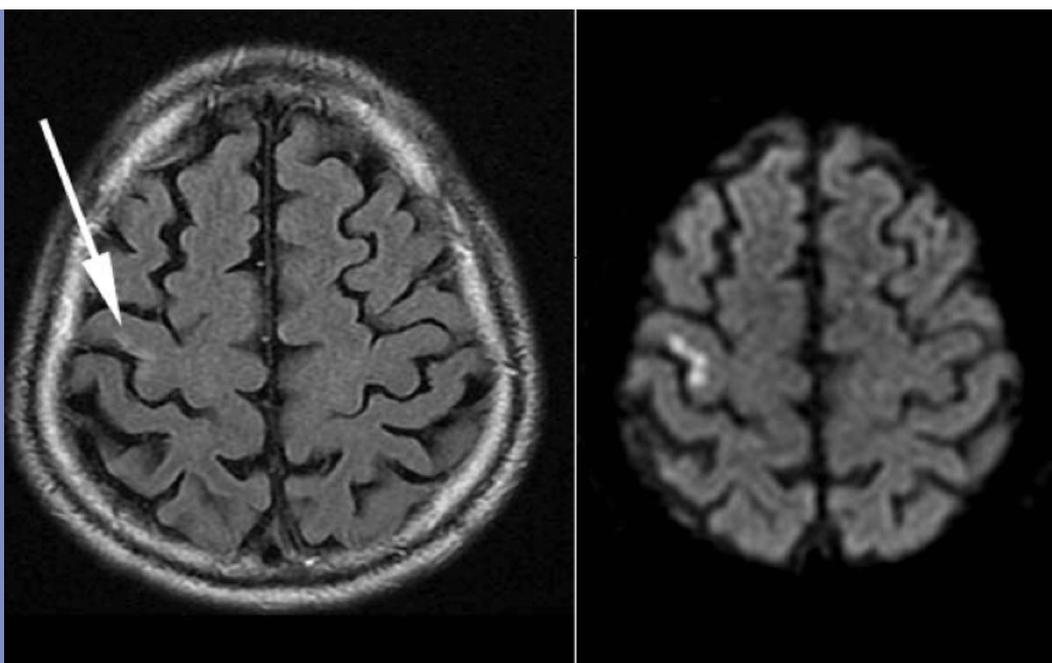
POUR RÉSUMER :

- la FA entraîne ipso facto une hypercoagulabilité
- elle augmente la fréquence de signaux anormaux dans les territoires carotidiens
- ceux-ci peuvent être reproduits « expérimentalement » par les techniques électrophysiologiques instrumentales (mais aussi la CEC, ou la simple coronarographie ou angioplastie)

Comme diraient les juristes, il y a un faisceau de présomptions en faveur de **l'hypothèse d'embolies silencieuses répétées**. Alors il y a un moyen de la conforter : la preuve par la thérapeutique, avec deux angles d'attaque, les antithrombotiques et les antiarythmiques. De fait, une équipe (mais une seule, pour l'instant) prétend que l'ablation de la FA diminue le risque de démence¹⁵ et que les nouveaux anticoagulants sont plus efficaces que les AVKs pour prévenir à la fois les AVCs et la démence chez les patients en FA¹⁶. Les gériatres ont déjà constaté que la démence est plus fréquente chez les patients en FA qui ne sont pas anticoagulés¹⁷, mais sans étude longitudinale de suivi.

L'hypothèse alternative est que la FA entraîne des modifications profondes de la vascularisation cérébrale. Un travail expérimental semble montrer qu'elle peut créer une hypoperfusion artériolaire et par contrecoup des accès hypertensifs au niveau capillaire¹⁸. Enfin, le mois dernier est paru un papier islandais montrant

Figure 3 :
IRM cérébrale
le lendemain
d'une ablation de FA.
Lésion frontale avec
un hypersignal
en séquence FLAIR
(à gauche) également
visible
en diffusion (à droite),
ce qui signe
son caractère récent.
Patient asymptomatique.
Cette lésion ne sera
plus visible
sur l'examen pratiqué
2 mois plus tard.



sans ambiguïté que la FA entraîne une chute nette du débit sanguin cérébral mesuré à l'IRM en contraste de phase. Ceci n'est vrai qu'en cours de FA, les valeurs obtenues en rythme sinusal chez les patients ayant de la FA paroxystique étant proches de celles des témoins¹⁹.

II Conclusion

Les deux hypothèses semblent recevables : embols silencieux multiples ET altération de la vascularisation cérébrale. *Stricto sensu*, le bénéfice de l'anticoagulation dans la prévention de la démence resterait à démontrer au plan statistique... mais il est maintenant impossible de faire une

étude avec un groupe témoin non anticoagulé !

Donc, contrairement au principe judiciaire bien connu, le doute ne doit pas profiter à l'accusée, et par conséquent toute FA mérite d'être anticoagulée. Mais les anticoagulants sont sans effet sur le second mécanisme, et seule la suppression de la FA peut le prévenir... ce qui est loin d'être simple, comme on le sait, malgré les progrès récents des techniques d'ablation.

Décidément, on ne peut vraiment pas dire au patient : « votre arythmie, oh ! ce n'est pas grave » et le traitement de la FA reste un des problèmes majeurs de la cardiologie du XXI^e siècle.

RÉFÉRENCES

1. A Ott & al. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study: The Rotterdam Study. *Stroke*. 1997; 28:316–321
2. JE O'Connell & al. Atrial fibrillation and cognitive function: case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;65:386–389
3. MF Elias & al. Atrial fibrillation is associated with lower cognitive performance in the Framingham offspring men. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2006; 15:214–222
4. TJ Bunch & al. Atrial fibrillation is independently associated with senile, vascular and Alzheimer's dementia. *Heart Rhythm* 2010; 7:433–437
5. M D Ezekowitz & al. Silent Cerebral Infarction in Patients With Nonrheumatic Atrial Fibrillation. *Circulation*. 1995;92:2178-218
6. PG Myserlis & al. Atrial fibrillation and cognitive function in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart Failure Reviews* 2017 ; 22 : 1–11
7. H Stefansdottir & al. Atrial fibrillation is associated with reduced brain volume and cognitive function independent of cerebral infarcts. *Stroke* 2013; 44:1020–1025.
8. S Dublin & al. Neuropathologic Changes Associated With Atrial Fibrillation in a Population-Based Autopsy Cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014; 69: 609–615.
9. J Graff-Radford & al. Atrial fibrillation, cognitive impairment and neuroimaging. *Alzheimers Dement*. 2016; 12: 391–398.
10. EL Thacker & al. Atrial fibrillation and cognitive decline. A longitudinal cohort study. *Neurology*. 2013; 81: 119–125.
11. S Kalantarian & al. Cognitive Impairment associated with Atrial Fibrillation: A Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013; 158: 338–346.
12. F Gaita & al. Prevalence of silent cerebral ischemia in paroxysmal and persistent atrial fibrillation and correlation with cognitive function. *J Am Coll Cardiol*. 2013 ;62:1990-7.
13. F Gaita & al. Radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: a cause of silent thromboembolism? Magnetic resonance imaging assessment of cerebral thromboembolism in patients undergoing ablation of atrial fibrillation. *Circulation*. 2010 ;122:1667-73.
14. M Negreva & al. Early Changes in the Antithrombin and Thrombin-Antithrombin Complex in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Cardiol Res*. 2016; 7: 89–94.
15. TJ Bunch & al. Patients treated with Catheter Ablation for Atrial Fibrillation have long-term rates of Death, Stroke, and Dementia similar to patients without Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011; 22:839–845
16. V Jacobs & al. Long-Term Population-Based Cerebral Ischemic Event and Cognitive Outcomes of Direct Oral Anticoagulants Compared With Warfarin Among Long-term Anticoagulated Patients for Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2016 Jul 15;118(2):210-4. doi: 10.1016/j.
17. G Viscogliosi & al. Dementia correlates with anticoagulation underuse in older patients with atrial fibrillation. *Arch Gerontol Geriatr*. 2017 Sep;72:108-112. doi: 10.1016/j.
18. M Anselmino & al. Transient cerebral hypoperfusion and hypertensive events during atrial fibrillation: a plausible mechanism for cognitive impairment. *Sci Rep*. 2016; 6: 28635.
19. M Gardarsdottir & al. Atrial fibrillation is associated with decreased total cerebral blood flow and brain perfusion. *Europace*. 2017 Aug 9. doi: 10.1093/europace/eux220.