

# **De Binswanger à Cadasil: un siècle de démence vasculaire**

**Pr F. ZAGNOLI**  
**Hôpital d'Instruction des Armées**  
**Brest**

# Historique

- 1894: Binswanger:
  - leuco encéphalopathie artériopatique
- 1906: Alzheimer, Kraepelin
- 1930: Klippel, Lhermitte
  - Artériosclérose cérébrale
- 1974: Hachinski:
  - Multi infarct dementia
- 1990: Leucoaraïose
  - Concept radiologique
- 1993: Cadasil
  - Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarct and Leucoencephalopathy

# Définition

- Démence:
  - Mémoire
  - Autre fonction cognitive instrumentale
  - Retentissement sur vie quotidienne
- Vasculaire:
  - Clinique: signes focaux / à coups
  - Radiologique: anomalies TDM / IRM

# Epidémiologie

- Incidence:
  - 10 à 500/ 100 000 entre 60 et 85 ans
- Prévalence:
  - 0.8 à 2.7% après 65 ans (100 à 200 000 cas)
- 15% à 20% des démences

# Clinique

- Démence:
  - Rappel +/- indiçage
  - Variabilité des déficits
  - Préservation personnalité
  - Labilité émotionnelle
  - Dépression
  - Moins d'hallucination, d'anxiété, de troubles comportementaux/ DA/DFT/DCL

# Clinique

- Vasculaire:
  - Facteurs de risques
    - HTA+++, Diabète, Tabac, lipides
  - ATCD d'AVC
  - Signes focaux
    - Déficit, Babinski
    - Dysphagie, dysarthrie
    - Troubles de la marche
    - Troubles urinaires
    - Rire et pleurer spasmodique
  - Syndrome pseudo-bulbaire
  - Début brutal, évolution par paliers, fluctuation:
    - Classique dans ...30% des cas!

# Score clinique de Hachinski

- Installation brutale:.....2
- Aggravation par paliers:..1
- Evolution fluctuante:.....2
- HTA:.....1
- ATCD AVC:.....2
- Signes d'athérosclérose:1
- Symptômes focaux:.....2
- Signes focaux:.....2
- Confusion nocturne:.....1
- Conservation personnalité:1
- Dépression:.....1
- Plaintes somatiques:.....1
- Labilité émotionnelle:..... 1

**Démence vasculaire si > 7**

Sensibilité 87%

# Imagerie



# Score Radio Clinique de Loeb et Gandolfo

- Installation brutale:.....2
- ATCD AVC:.....1
- Symptômes focaux:.....2
- Signes focaux:.....2
- Anomalie Scanner:
  - Isolée: .....2
  - Multiples:.....3

Démence vasculaire si >5

# NINCDS-AIREN (Roman 1993/2004)

1. Démence
2. Mal. Cérébrovasculaire
  1. Clinique
  2. Imagerie: lacunes/infarct X/infarct stratégique (gyrus angulaire, thalamus, ACA, ACP)
3. Début dans les 3 mois/progression fluctuante/ détérioration brutale

- **Signes cliniques compatibles avec le diagnostic de démence vasculaire probable :**

- présence d'un trouble de la marche précoce ;
- une histoire d'instabilité ou de chutes fréquentes non provoquées ;
- une incontinence urinaire précoce, impériosités mictionnelles ou autres troubles urinaires non expliqués par une affection urologique ;
- une paralysie pseudobulbaire ;
- des modifications de la personnalité et de l'humeur, aboulie, dépression, labilité émotionnelle, ou autres déficits sous-corticaux y compris un ralentissement psychomoteur et des anomalies des fonctions exécutives.

- **Les éléments devant faire douter du diagnostic de démence vasculaire :**

- des troubles précoces de la mémoire et une détérioration progressive de la mémoire et d'autres fonctions cognitives telles que
- langage, compétences motrices ou perceptuelles, en l'absence de lésions focales correspondantes en imagerie ;
- l'absence de signes neurologiques focaux, autres que les déficits cognitifs ;
- et l'absence de lésions vasculaires en scanner ou IRM.

- **Le diagnostic de démence vasculaire possible peut être fait chez des sujets présentant une démence et des signes neurologiques si :**

- une imagerie n'est pas disponible ;
- ou pas de relation temporelle claire entre la démence et l'AVC ;
- ou début non brutal et évolution variable (plateaux ou amélioration) des déficits cognitifs.

- **Les critères de démence vasculaire certaine sont :**

- une histoire clinique de démence vasculaire probable ;
- une preuve anatomopathologique de maladie cérébrovasculaire obtenue par biopsie ou autopsie ;
- l'absence de dégénérescences neurofibrillaires et de plaques neuritiques excédant la quantité attendue avec l'âge ;
- l'absence d'autres signes cliniques ou anatomopathologiques capables d'entraîner une démence.

# NINCDS-AIREN (Roman 1993/2004)

- Le terme maladie d'Alzheimer (MA) avec maladie cérébrovasculaire devrait être réservé aux patients qui remplissent les critères de MA
- possible et qui présentent aussi des preuves cliniques ou radiologiques de maladie cérébrovasculaire pertinentes. Traditionnellement, ces patients ont été inclus dans les démences vasculaires dans les études épidémiologiques.
- Le terme « démence mixte » devrait être évité .

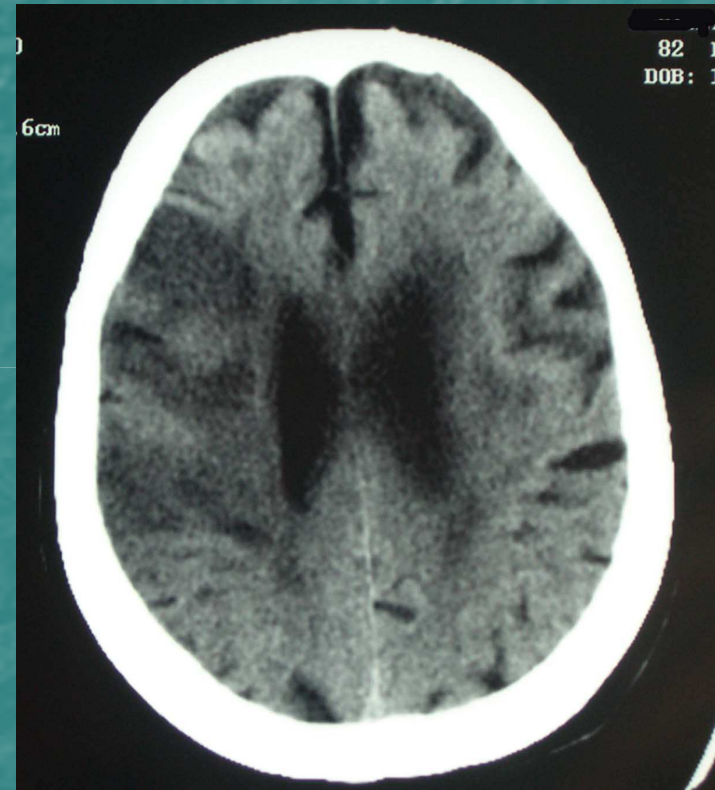
# Critères DVI de l'ADDTC (Chui 1992)

- Un diagnostic de démence mixte peut être fait en présence d'un (ou de plus d'un) désordre cérébral ou systémique qui pourrait avoir un lien causal avec la démence. Le degré de confiance dans le diagnostic de DVI doit être spécifié en possible, probable ou certain, et les autres désordres contribuant à la démence doivent être listés. Par exemple : démence mixte due à une DVI probable et une maladie d'Alzheimer possible ou démence mixte due à une DVI certaine et une hypothyroïdie.
- Classification pour la Recherche
- La classification d'une DVI dans un contexte de recherche doit spécifier le type d'infarctus cérébraux pour déterminer le sous-type

- Critères peu sensibles (0,25%)
- Assez spécifiques (0,90%)

# Formes Cliniques

- Démences vasculaires corticales:
  - Multi Infarct Dementia
  - AVC volumineux, bilatéraux, multiples
  - Atteinte lobe temporal, NGC
  - Déficits focaux+++
  - Aphasie, apraxie, agnosie



# Formes cliniques

- Démence vasculaire sous corticale:
  - Lacunes
    - Scléro-hyalinose des artères perforantes
    - Micro emboles carotidiens/cardiaques
    - NGC, Substance blanche, capsule interne, protubérance
    - Sd pseudobulbaire
    - Ralentissement idéomoteur sous cortico-frontal
    - Démence thalamique

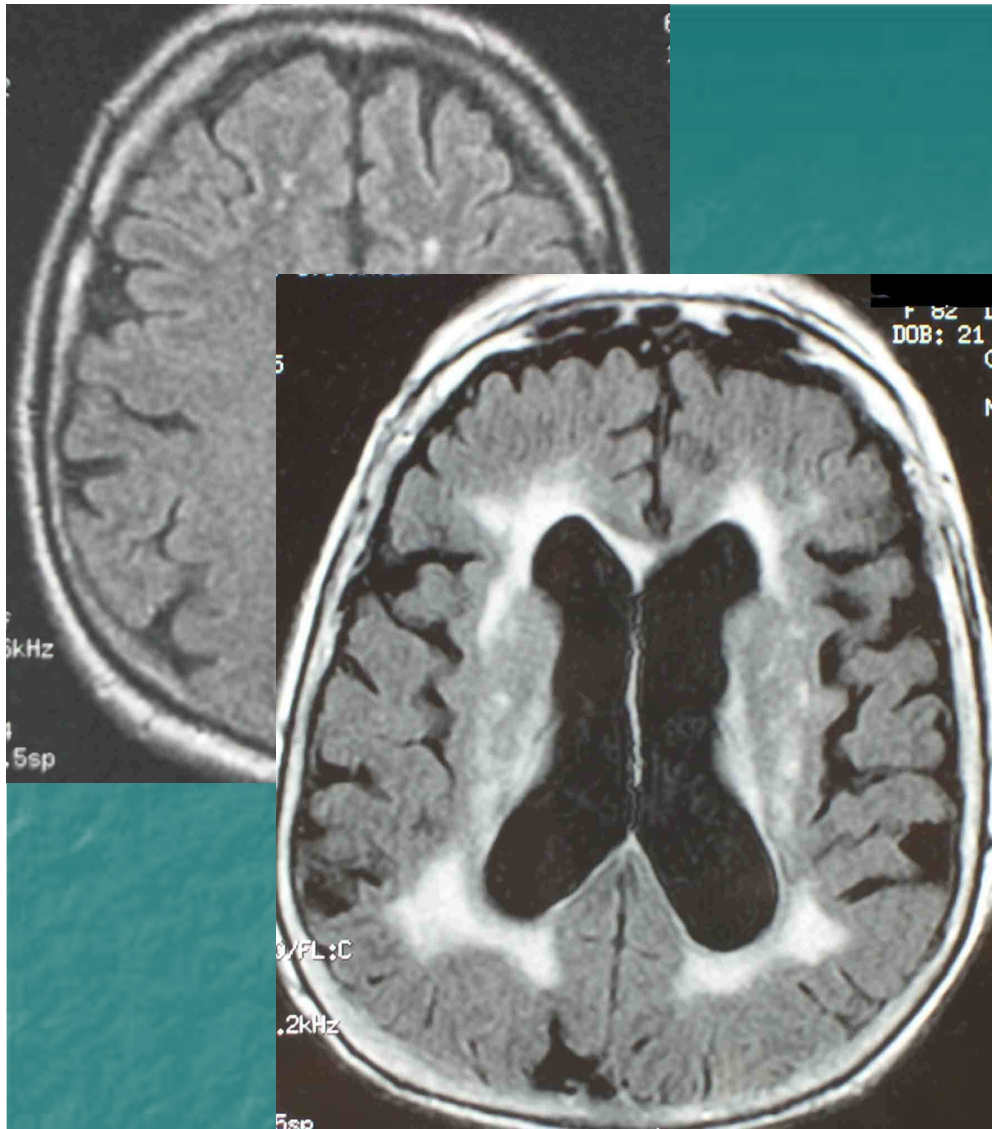
# Troubles cognitifs

- Profil cortical:

Trouble de mémoire avec déficit du rappel indicé  
et  
altération d'au moins une des 4 fonctions

- Profil sous cortical:

Trouble de mémoire avec efficacité du rappel indicé  
et  
troubles comportementaux prédominants  
et  
atteinte d'au moins une des 4 fonctions



***Conclusion—The risk of vascular or mixed dementia, but not of other types of dementia, was significantly increased in MCI patients with a large amount of subcortical hyperintensities at baseline. (Stroke. 2008;39:2046-2051.)***

# Formes Cliniques

- Binswanger:
  - HTA chronique sévère
  - À coups hypertensifs
  - Ischémie distale, gliose astrocytaire
  - 55-65 ans, subaigu à chronique
  - Astasie-abasie+++
  - Décès en 6-7ans

# Formes Cliniques

- Leuco araiïose:
  - « raréfaction du blanc »
  - Définition radiologique
  - Gliose avec raréfaction myélinique sous épendymaire et dilatation périvasculaire
  - 80% des DV
  - 30 à 55% des DTA
  - 15% des non déments



# Formes Cliniques

## ■ Cadasil:

- Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarct and Leucoencephalopathy
- Migraine avec aura vers 30 ans (20 à 30%)
- Troubles de l'humeur (20%)
- AVC ischémique (AIT/AIC) vers 40 ans sans FdR (66%)
- Déficit cognitif vers 50 ans (30 à 40%)
- Démence vers 60 ans (90%):

# Formes cliniques

## ■ Cadasil:

- IRM: frontal, temporal, capsule externe +++
- Angio et Döppler normaux
- DSC substance blanche
- Raréfaction myélinique, lésions périventriculaires
- Épaississement paroi artérioles: dépôt granulaire glycoprotéique
- Atteinte muscle, peau
- Mutation gène Notch 3 (ch 19)

# Traitement

- Préventif:
  - Contrôle HTA
  - Facteurs de risque vasculaire
- « Curatif »:
  - AAP
  - Contrôle HTA et FdR
  - Anticholinestérasiques

# Critères Diagnostiques

- Lésions vasculaires bilatérales
  - Touchant aire cognitive
  - Et/ou touchant substance blanche
    - 50 à 100 cc ou 25%
  - **ET PAS TROP DE LESIONS ALZHEIMER!!!!**

# Problématique

- Distinguer MA et DV
- Confrontation des faits
  - Cliniques
  - Epidémiologiques
  - Physiopathologiques
  - Anatomopathologiques
  - Génétiques

# Clinique

- MA= Démence corticale
- DV= démence sous corticale
- Mais
  - Il existe DV avec atteinte corticale
  - Il existe MA avec ATCD AVC

# Epidémiologie

- Clinique mémoire:
  - MA:47%; DV: 9%
- Clinique AVC:
  - DV: 16 à 56%
- USA/Europe:
  - MA= 2XDV
- Japon/Russie:
  - DV= 2XMA
- Prévention HTA: réduit MA
- ATCD AVC: MA fréquente

# Physiopathologie

- ApoE4, angiopathie amyloïde, leucoaraïose, diabète, HTA, tabac, lipides: sont des FdR de MA **ET** DV
- MA « vraie » débutant après AVC

# Anatomopathologie

- Dans MA clinique:
  - Infarctus non suspecté: 17%
  - Corps de Lewy: 10 à 20%
  - Anomalie substance blanche: 30%
  - Angiopathie amyloïde: 80%
- Dans DV clinique:
  - 60%: Lésions Alzheimer + vasculaires

# Génétique

- Gènes conférant susceptibilité aux anomalies vasculaires:
  - Cadasil (Notch3),
  - Hered. Céreb.Hemorr.with Amylose
- Gènes déterminant la réponse cérébrale aux agressions vasculaires
  - Présélinine interagit avec notch
  - apoE agit sur récupération post AVC

# Problématique

- Si on accepte que tout dément ayant un ou plusieurs infarctus = DV: surestimation
- Si on accepte que DV a différentes causes incluant infarctus, lacunes, leucoaraïose, hypoperfusion: DV sous estimée

# Problématique

- Les DV pures sont rares
- Les MA avec lésions vasculaires sont fréquentes
- Le concept de démence mixte est :
  - Réalité anatomopathologique
  - Fourre-tout clinique
  - Opérant en thérapeutique

- Age :  $AD+CVD > AD > VaD$
- MMS:  $VaD > AD > AD + CVD$
- Déclin:  $VaD < AD + CVD < AD$

- J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008 Oct 31

# Que nous disent les nonnes?

- Nonnes US testées
- 102 cerveaux: 61 anapath=MA
  - 0 infarctus: 57% démence clinique
  - 1 infarctus: 88% démence clinique
  - 2 infarctus: 93% démence clinique
- 102 cerveaux:41 anapath #MA
  - Pas de démence clinique même si lacune

## The pathology of "vascular dementia": a critical update.

Jellinger KA.

Institute of Clinical Neurobiology, Vienna, Austria. kurt.jellinger@univie.ac.at

The prevalence, morphology and pathogenesis of vascular dementia (VaD), recently termed vascular cognitive disorder (VCD), are a matter of discussion. VaD is suggested in 8-15% of cognitively impaired aged subjects. Its prevalence in autopsy series ranges from 0.03 to 58% (mean 8-15% in Western series, 22-35% in Japan). Neuropathology shows multifocal and/or diffuse lesions, ranging from lacunes and microinfarcts, often involving subcortical and strategically important brain areas (thalamus, frontobasal, limbic system), white matter lesions and hippocampal sclerosis to multi-infarct encephalopathy and diffuse post-ischemic lesions. They result from systemic, cardiac and local large and small vessel disease. Pathogenesis is multifactorial and pathophysiology affects neuronal networks involved in cognition, behavior, execution and memory. Vascular lesions often coexist with Alzheimer's disease (AD) and other pathologies. Minor vascular lesions hardly contribute to cognitive decline in full-blown AD, while both mild Alzheimer pathology and small vessel disease interact synergistically. AD pathology is less severe in the presence of vascular lesions. The lesion pattern in "pure" VaD/VCD related to microangiopathies differs from that in "mixed dementia" (AD + vascular encephalopathy), often associated with large infarcts, suggesting different pathogenesis. Due to the heterogeneity of cerebrovascular pathology and its causative factors, no validated neuropathologic criteria for VaD are currently available, and a large variability across laboratories still exists in morphologic examination procedures and techniques. Further prospective clinico-pathologic studies are needed to validate diagnostic criteria for VaD and to clarify the impact of vascular lesions on cognitive impairment.

J Alzheimers Dis. 2008 May;14(1):107-23

# Conclusion.....transitoire

- MA et DV sont souvent intriquées
- AVC lacunaires abaissent le seuil de MA
- Le traitement préventif vasculaire s'applique aussi à MA
- Le traitement Ach+ s'applique aussi à DV
- Intérêt des biomarqueurs? In conclusion, our preliminary data on a small group of selected subjects suggest that the CSF t-tau and p-tau199 levels are useful markers for differentiating AD from VaD

**le débat nosologique est  
inévitable, impossible à résoudre.  
Il vient du fait que nous  
définissons les maladies comme  
des entités plutôt que comme des  
processus >>**

**J. Hardy in Ann NY Acad Sc 2003**

