



Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



Revue générale

Mise au point sur les démences vasculaires

Update on vascular dementias

S. Auriacombe^{a,*}, P. Amarenco^b, J.-C. Baron^c, M. Ceccaldi^d, J.-F. Dartigues^e,
S. Lehéricy^f, H. Hénon^g, P. Hinaut^h, J.-M. Orgogozoⁱ

Groupe de consensus Théma^d

^a Centre mémoire de ressource et de recherche, hôpital Pellegrin, bâtiment USN Tastet-Girard, 33076 Bordeaux cedex, France

^b Service de neurologie, hôpital Bichat, 75018 Paris, France

^c Neurology Unit, University of Cambridge, Department of Clinical Neurosciences, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, Royaume-Uni

^d Centre mémoire de ressource et de recherche, hôpital de la Timone, 13005 Marseille, France

^e Centre mémoire de ressource et de recherche, Inserm U553, hôpital Pellegrin, 33076 Bordeaux, France

^f Service de neuroradiologie, hôpital Pitié-Salpêtrière, 75651 Paris, France

^g Centre mémoire de ressource et de recherche, hôpital Roger-Salengro, 59037 Lille, France

^h Service de neurologie, polyclinique Sévigné, 35576 Rennes, France

ⁱ Service de neurologie, hôpital Pellegrin, 33076 Bordeaux, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 29 novembre 2006

Reçu sous la forme révisée le
10 mai 2007

Accepté le 20 juin 2007

Mots clés :

Démence vasculaire

Désordres cognitifs d'origine
vasculaire

Troubles cognitifs d'origine
vasculaire

Keywords:

Vascular dementias

Vascular cognitive disorders

Vascular cognitive impairment

RÉSUMÉ

Cette revue présente divers aspects des démences vasculaires (DV), dont la définition a bien évolué depuis la démence par infarctus multiple de Hachinski. Nous avons abordé plus particulièrement les critères diagnostiques actuels des démences vasculaires, leur histoire naturelle encore mal connue, leurs aspects neuroradiologiques morphologiques et fonctionnels, les difficultés de l'épidémiologie de ces affections, la notion récente de liens avec la maladie d'Alzheimer et le problème des démences dites mixtes. L'évolution du concept de démences vasculaires vers une notion plus large de « désordres cognitifs d'origine vasculaire », incluant un stade de trouble cognitif vasculaire dans lequel le sujet n'est pas dément, est évoquée. Enfin, une brève revue des traitements actuels est présentée.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

The concept of vascular dementia greatly evolved since Hachinski's description of multi-infarct dementia. Vascular dementias are reviewed with emphasis on current diagnostic criteria, elusive natural history, neuroradiological aspects, difficult epidemiological features and intriguing links with Alzheimer's disease. The recent proposed shift from vascular

* Auteur correspondant.

dementias to a broader definition of “vascular cognitive disorders”, including non demented subjects with “vascular cognitive impairment”, is described, followed by a brief review of current treatments.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Bref historique

Au XVIII^e siècle, la plus grande partie des démences liées à l'âge était considérée comme d'origine vasculaire (Loeb, 1995). Le démembrement des différentes causes de démence semble débuter à la fin du XIX^e siècle, et pour les démences vasculaires (DV), les termes de « folie artériosclérotique » ou « psychose artérioscléreuse » avaient été retenus par Kraepelin dans son *Traité de psychiatrie* de 1910. Malgré la description par Alzheimer de la maladie qui porte son nom, et la publication du cas d'Augusta D. en 1907 qui ne comportait aucune lésion vasculaire, l'idée que les atteintes vasculaires cérébrales étaient responsables de la plupart des démences du sujet âgé a perduré : l'atrophie corticale du sujet âgé était réputée due à une hypoxie progressive liée au déclin de la perfusion cérébrale. La maladie d'Alzheimer (MA) était quant à elle classée par Kraepelin dans les démences préséniles (Román & Royall, 1999). Ces concepts sont restés prévalents jusqu'aux années 1970, où Hachinski décrivit la démence par infarctus multiples (Hachinski, Lassen, & Marshall, 1974).

2. Clinique des démences vasculaires

2.1. Critères diagnostiques

Les premiers critères diagnostiques sont dus à Hachinski, qui a élaboré dans les années 1970 le score ischémique de Hachinski (Hachinski, Iliff, & Zilhka, 1975) (Tableau 1). Plutôt

que de critères diagnostiques vrais, il s'agissait d'une brève échelle permettant de déterminer un score, destinée à différencier la démence par infarctus multiples de la MA.

Le score de Hachinski n'inclut pas de définition de la démence, et pas d'imagerie, non disponible alors. La plupart des études anatomocliniques ont montré que ce score différencie bien la démence multi-infarctus (MID) de la MA ; en revanche, il est peu utile pour le diagnostic de démence mixte, et peu sensible aux pathologies vasculaires sous-corticales, qu'il n'est d'ailleurs pas censé décrire (Nyenhuys & Gorelick, 1998).

Les critères DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) incluent une définition de la démence et des critères de maladie cérébrovasculaire (Tableau 2). La définition de la démence repose sur le syndrome démentiel classique, avec une atteinte obligatoire de la mémoire et l'atteinte d'au moins une autre fonction cognitive, avec retentissement fonctionnel. Les critères vasculaires incluent la présence soit de signes ou symptômes neurologiques focaux, soit des signes paracliniques de maladie cérébrovasculaires jugés comme étiologiquement liés à la démence. Ces critères vasculaires sont probablement trop larges et trop subjectifs pour être utilisés en recherche (Nyenhuys & Gorelick, 1998).

Afin d'améliorer la sensibilité et la spécificité des critères de démence vasculaire, et surtout en prenant en compte l'essor considérable de la neuro-imagerie, deux séries de critères de démence vasculaire ont été publiées à un an d'intervalle : les critères NINCDS-AIREN, établis par un groupe d'experts internationaux dirigé par G. Román (Román, 2004) (Tableau 3), et ceux de l'State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Center (ADDTC) de Chui et al. (1992), concernant uniquement les démences vasculaires ischémiques (Tableau 4).

Les critères ADDTC et NINCDS-AIREN ont en commun l'existence d'une démence, d'une maladie cérébrovasculaire et surtout la nécessité d'une relation temporelle entre les deux. En revanche, ils diffèrent par la définition de la démence : dans les critères ADDTC, l'atteinte mnésique n'est pas obligatoire ; il suffit qu'il ne s'agisse pas d'une atteinte cognitive isolée. Les critères ADDTC sont donc relativement plus larges. Les critères NINCDS-AIREN exigent des signes cliniques neurologiques d'AVC, alors que les critères ADDTC mentionnent que les infarctus cérébraux peuvent être prouvés par l'histoire clinique, les signes neurologiques et/ou l'imagerie. Là encore les critères sont plus larges (Nyenhuys & Gorelick, 1998).

Les critiques adressées aux critères NINCDS-AIREN ont porté sur le fait que toutes les causes vasculaires sont confondues, que les critères ne s'appliquent qu'aux patients « testables » (*quid des autres ?*), que le problème de la causalité entre lacunes et petits infarctus cérébraux dans la survenue du déclin cognitif n'est pas encore suffisamment éclairci. De

Tableau 1 – Score ischémique de Hachinski
Hachinski ischemic score

Items	Nombre de points attribués si item présent
Début brutal	2
Aggravation par à-coups	1
Évolution fluctuante	2
Confusion nocturne	1
Relative préservation de la personnalité	1
Dépression	1
Plaintes somatiques	1
Labilité émotionnelle	1
Antécédents d'HTA	1
Antécédents AVC	2
Signes d'athérosclérose systémique	1
Signes neurologiques focaux	2
Symptômes neurologiques focaux	2

AVC : accident vasculaire cérébral ; HTA : hypertension artérielle.

**Tableau 2 – Critères de démence vasculaire (auparavant démence par infarctus multiples) du DSM-IV (F01xx [290,4×] American Psychiatric Association (1994)
DSM-IV criteria for vascular dementia (formerly multi-infarct dementia), American Psychiatric Association (1994)**

A – Apparition de déficits cognitifs multiples, comme en témoignent à la fois :

- (1) une altération de la mémoire (altération de la capacité à apprendre des informations nouvelles ou à se rappeler les informations apprises antérieurement)
- (2) une (ou plusieurs) des perturbations cognitives suivantes :
 - aphasie (perturbation du langage) ;
 - apraxie (altération de la capacité à réaliser une action motrice malgré des fonctions motrices intactes) ;
 - agnosie (impossibilité de reconnaître ou d'identifier des objets malgré des fonctions sensorielles intactes) ;
 - perturbation des fonctions exécutives (faire des projets, organiser, ordonner dans le temps, avoir une pensée abstraite).

B – Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 sont tous les deux à l'origine d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel et représentent un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur.

C – Mise en évidence de signes et symptômes neurologiques focaux (par exemple exagération des réflexes ostéotendineux, signe de Babinski, paralysie pseudobulbaire, troubles de la marche, faiblesse d'un membre), ou bien mise en évidence par les examens paracliniques d'une pathologie cérébrovasculaire (par exemple, infarctus multiples concernant le cortex et la substance blanche sous-corticale), jugée étiologiquement liée à la démence.

D – Les déficits ne surviennent pas de façon exclusive au cours de l'évolution d'un épisode confusionnel.

même, le diagnostic de démence mixte n'est pas retenu, et la valeur diagnostique des images IRM est encore peu claire (Drachman, 1993). L'accord intercoteur des critères est aussi relativement faible (0,46 à 0,72) (Lopez et al., 1994).

Dans une série autopsique prenant en compte des démences vasculaires par infarctus multiples (et non des lésions purement sous-corticales) comparées à des MA et démences mixtes, la sensibilité et spécificité de plusieurs séries de critères de démence vasculaire sont comparées. Les critères ADDTC puis NINDS-AIREN sont retrouvés les plus sensibles à la démence vasculaire possible par rapport aux critères ICD 10 (Tableau 5) et DSM-IV. Tous les critères sont peu sensibles à la démence vasculaire probable (environ 0,25), mais ils sont très spécifiques (environ 0,90). Les démences mixtes restent difficiles à classer (Gold, Bouras, & Canuto, 2002).

3. Histoire naturelle des démences vasculaires

L'histoire naturelle des démences vasculaires est difficile à décrire en raison de l'hétérogénéité des lésions sous-jacentes, et des comorbidités somatiques fréquentes chez les patients. De plus, il peut être difficile de faire la part dans l'évaluation du handicap des troubles cognitifs et des troubles moteurs.

3.1. Hétérogénéité des DV et hétérogénéité des profils évolutifs (mécanismes ischémiques seulement)

Certains infarctus uniques, le plus souvent bilatéraux et affectant le territoire des artères cérébrales postérieures, les lésions thalamiques ou les régions frontocingulaires sont classiquement rapportés comme cause de démence (Tatemichi, Desmond, & Mayeux, 1992). On peut cependant s'interroger sur l'utilisation abusive du terme de démence dans le cas de syndromes neuropsychologiques très systématisés par lésion unilatérale : par exemple le cas d'anomie des couleurs par infarctus de l'artère cérébrale postérieure gauche rapporté par Geschwind et Fusillo en 1966 est-il rapporté comme un cas « unique » de forme unilatérale de DV dans la revue de Mikol et

Vallat-Decouvelaere (2000) ? Le syndrome du pli courbe gauche est inclus par certains auteurs dans les causes de démence vasculaire par infarctus unique, alors que par ailleurs il est écrit que ce syndrome est susceptible de conduire à porter à tort le diagnostic de démence. Même si dans certains cas, comme la démence thalamique, un infarctus unique peut entraîner un syndrome déficitaire évoluant pour son propre compte vers l'aggravation, dans beaucoup de cas d'infarctus uniques « stratégiques », l'évolution se fera ensuite vers une stabilisation, voire le plus souvent une récupération au moins partielle. En réalité, les données concernant le suivi des démences dites par infarctus stratégiques sont peu nombreuses et anciennes, faisant appel à des techniques d'imagerie non sensibles, qui peuvent ne pas avoir mis en évidence d'autres infarctus de petites tailles ou des lésions de la substance blanche associées (Godefroy, Rousseaux, Pruvo, Cabaret, & Leys, 1994).

3.2. Les données classiques de l'évolution clinique des DV par lésions multiples

La démence multi-infarctus a longtemps été considérée comme le modèle de référence de la DV, et son cours évolutif décrit classiquement avec un début brutal et une aggravation en marches d'escalier a laissé une trace durable dans les critères diagnostiques de la DV et dans les enseignements académiques (Hachinski et al., 1975). On y opposait la DV sous-corticale, dont l'archétype était la maladie de Binswanger caractérisée par un mode de début et une évolution progressive du déclin cognitif. Néanmoins, dès le début des années 1990, il est apparu que les différents types de lésions ischémiques et la nature de leur progression étaient probablement plus hétérogènes. Ainsi, dans l'étude de Fischer, Gatterer, Marterer, Simanyi, et Danielczyk (1990), seul un tiers des patients chez qui le diagnostic de démence multi-infarct avait été retenu présentait un profil évolutif caractéristique marqué par un début brutal et une aggravation en marches d'escalier : 46 % avaient un début brutal, 50 % une aggravation en marches d'escalier, 34 % un début brutal et une aggravation en marches d'escalier, 29 % un début insidieux et une évolution progressive. Il est, par ailleurs, important de noter

Tableau 3 – Critères NINDS–AIREN de démence vasculaire (d'après Román et al., 1993)
NINDS–AIREN criteria for vascular dementia (Román et al., 1993)

Les critères du diagnostic clinique de démence vasculaire probable incluent les 3 points suivants :

- 1) Présence d'une démence définie par un déclin cognitif par rapport à l'état antérieur et se manifestant par une altération de la mémoire et d'au moins deux autres domaines cognitifs, suffisante pour interférer avec les activités de vie quotidienne, en dehors du retentissement moteur de l'accident vasculaire cérébral (AVC).
Critères d'exclusion : troubles de la conscience, confusion, symptômes psychotiques, aphasie sévère ou trouble sensorimoteur majeur empêchant l'évaluation neuropsychologique. Sont aussi exclus les désordres systémiques ou autres pathologies cérébrales (telles que la maladie d'Alzheimer) qui eux-mêmes pourraient expliquer les déficits cognitifs.
- 2) Une maladie cérébrovasculaire définie par la présence de signes neurologiques focaux à l'examen neurologique, tels qu'hémiplégie, paralysie faciale centrale, signe de Babinski, déficit sensitif, hémianopsie, dysarthrie compatibles avec une origine vasculaire (avec ou sans histoire clinique d'AVC), et mise en évidence d'une pathologie cérébrovasculaire significative en imagerie (scanner ou IRM) incluant infarctus multiples des grosses artères, infarctus stratégique unique (gyrus angulaire, thalamus, *basal forebrain*, infarctus des territoires des artères cérébrale antérieure et cérébrale postérieure), ou lacunes multiples des noyaux gris centraux et de la substance blanche ou lésions extensives de la substance blanche, ou une combinaison des lésions décrites ci-dessus.
- 3) Une relation entre les deux points mentionnés ci-dessus manifestée (ou supposée) par la présence d'au moins un point suivant : début de la démence dans les 3 mois suivant un AVC, détérioration brutale des fonctions cognitives ; ou progression fluctuante, ou en marches d'escalier des troubles cognitifs.

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.

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.

qu'aucune étude prospective longitudinale permettant de démontrer que le déclin cognitif des MID évolue bien avec un début brutal et une dégradation en marche d'escaliers, comme cela est classiquement enseigné, n'a à ce jour été publiée. Les données dont on dispose sont essentiellement des données de survie avec également quelques données concernant la vitesse de déclin cognitif et l'institutionnalisation.

3.3. Survie

Chui et Gonthier ont publié en 1999 une revue de la littérature portant sur l'évolution naturelle des DV (Chui & Gonthier, 1999). Cette revue regroupe 13 études correspondant à une population cumulée de 470 patients suivis en moyenne pendant quatre ans. De cette méta-analyse ressortent plusieurs résultats :

- la survie moyenne des patients atteints de DV est plus courte (approximativement un an de moins) que celle des patients atteints de MA ;
- le délai pour atteindre un seuil de 50 % de patients survivants est plus court pour les DV que pour les MA, que l'on considère comme point de départ le début des symptômes ou le moment où le diagnostic a été porté.

D'autres études n'ont rapporté aucune différence concernant la mortalité avec une survie cumulée à cinq ans oscillant entre 60 à 75 % dans la DV et entre 55 et 65 % dans la MA (Ostbye, Hill, & Steenhuis, 1999; Kay, Forster, & Newens, 2000; Rockwood et al., 2000; Wolfson, Wolfson, & Asgharian, et al., 2001; Freels, Nyenhuis, & Gorelick, 2002), ce qui suggère que la différence en termes de survie, si elle existe, n'est que discrète.

Tableau 4 – Critères de démence vasculaire ischémique (DVI) de l'State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Center (ADDTC) (d'après Chui et al., 1992)
ADDTC ischemic vascular dementia criteria (Chui et al., 1992)

Démence

La démence est la détérioration d'un niveau intellectuel antérieur connu ou estimé, suffisante pour interférer, au sens large, avec la conduite des affaires habituelles du patient, qui n'est pas isolé à une seule catégorie étroite de performance intellectuelle, et indépendamment du niveau de conscience. Cette détérioration doit être confortée par l'histoire clinique et documentée par des tests neuropsychologiques simples, et idéalement plus détaillés, utilisant des tests quantifiables, reproductibles et normés.

DVI probable

Les critères de DVI probable incluent tous les items suivants :
 démence ;

preuve de l'existence d'au moins deux accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques selon l'histoire clinique, les signes neurologiques et/ou l'imagerie (scanner ou IRM T1) ; ou existence d'un seul AVC avec un lien temporel bien documenté avec la démence ;
 preuve de l'existence d'au moins un infarctus cérébral en dehors du cervelet en scanner ou IRM T1.

Le diagnostic de DVI est conforté par :

existence d'infarctus multiple dans des régions connues pour affecter les fonctions cognitives ;
 histoire d'accidents ischémiques transitoires (AIT) multiple ;
 antécédents de facteurs de risque vasculaire (hypertension artérielle (HTA), cardiopathie, diabète) ;
 score de Hachinski élevé (version originale ou modifiée).

Éléments cliniques associés à la DVI, en attendant confirmation par d'autres recherches :

trouble de la marche relativement précoce et incontinence urinaire ;
 anomalies périventriculaires et profondes de la substance blanche en IRM T2 qui sont excessives pour l'âge ;
 anomalies focales en électrophysiologie (EEG, potentiels évoqués) ou imagerie métabolique (SPECT, PET, spectroscopie IRM).

Autres éléments cliniques qui ne sont ni pour ni contre le diagnostic de DVI probable :

périodes d'aggravation lentement progressive des symptômes ;
 symptômes psychotiques, hallucinations, idées délirantes ;
 crises comitiales.

Éléments cliniques qui font douter de l'existence d'une DVI :

aphasie transcorticale sensorielle en l'absence d'une lésion focale correspondante en imagerie ;
 absence de signes ou symptômes neurologiques focaux autre que les anomalies cognitives.

DVI possible

Un diagnostic de DVI possible peut être fait si :
 démence ;

un ou plus des éléments suivants :

histoire ou preuve d'un infarctus unique (mais non multiple) sans relation temporelle bien documentée avec le début de la démence ;
 syndrome de Binswanger (sans infarctus multiples) qui inclut tous les éléments suivants :
 incontinence urinaire précoce non expliquée par une cause urologique, ou trouble de la marche (de type parkinsonien, apraxique ou « sénile ») non expliqué par une cause périphérique ;
 facteurs de risque vasculaires ;
 anomalies extensives de la substance blanche en IRM.

DVI certaine

Le diagnostic de DVI certaine nécessite l'examen histopathologique du cerveau, ainsi que :
 une démence clinique ;
 une confirmation pathologique d'infarctus multiples, dont certains en dehors du cervelet.

Note : s'il existe des lésions de maladie d'Alzheimer ou d'autres qui ont pu contribuer à la démence, un diagnostic de démence mixte doit être fait.

Démence mixte

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 de DVI, tels que :

localisation : cortical, substance blanche, périventriculaire, noyaux gris centraux, thalamus ;
 taille : volume ;
 distribution : gros, petits ou micro vaisseaux ;
 sévérité : ischémie chronique versus infarctus ;
 étiologie : embolique, athérosclérotique, artériosclérotique, angiopathie amyloïde, hypoperfusion.

3.4. Déclin cognitif

En ce qui concerne le Mini-Mental State Examination (MMSE), Chui et Gonthier (1999) rapportent des résultats discordants

avec un taux annuel de déclin moins élevé dans la MID que dans la MA dans deux études sur quatre, comparables dans les deux groupes dans une troisième étude et un *pattern* inverse dans une quatrième étude. Deux études ultérieures ont

Tableau 5 – Critères ICD 10 de démence vasculaire (abrévés)**Abbreviated ICD 10 vascular dementia criteria**

Présence de chacun de ces signes :
Déclin de la mémoire (principalement la mémoire à court terme) ;
Déclin d'autres fonctions cognitives.
Les déficits cités en 1 et 2 entraînent un retentissement sur le fonctionnement social.
Absence d'altération de la vigilance.
Déclin du contrôle émotionnel ou de la motivation ou changement de comportement social.
Symptômes du critère A présents depuis au moins 6 mois.
Variabilité des déficits cognitifs.
Preuve d'anomalies cérébrales focales.
Preuve d'une atteinte cérébrovasculaire.

mesuré le taux annuel de déclin du MMSE, études qui tendent à montrer que le déclin est moins rapide dans la DV que dans la MA. Les données obtenues à partir des groupes placebo des essais thérapeutiques suggèrent que les scores au MMSE puissent rester stables au moins sur une période de 24 à 28 semaines, si on ne prend en compte que des patients stables sur le plan vasculaire (Orgogozo, Rigaud, Stöffler, Möbius, & Forette, 2002 ; Wilkinson et al., 2003 ; Black et al., 2003). Ce qui apparaît également dans la littérature est que le taux de déclin annuel du MMS varie nettement d'une étude à l'autre : de moins 0,34 point dans l'étude de Meyer, Muramatsu, Mortel, Obara, et Shirai (1995) à moins quatre points dans celle de Cohen-Mansfield, Gruber-Baldini, Culpepper, et Werner (1996). Ces différences s'expliquent probablement en grande partie par les critères d'inclusion utilisés dans les différentes études, mais aussi par le fait que l'évolution du MMSE n'est pas linéaire, mais plutôt caractérisée par une courbe en S, avec des effets plafond et plancher, ce qui impliquerait qu'il est difficile de comparer des patients qui diffèrent selon le degré de sévérité de la démence. Les résultats de l'étude Aharon-Peretz, Daskovski, Mashlach, Kliot, et Tomer (2003) suggèrent en effet qu'un Mini-Mental State (MMS) plus bas à la première visite est associé à une perte de point annuelle au MMS plus importante. Par ailleurs, dans la plupart des études, la survenue éventuelle de nouveaux événements vasculaires n'est pas rapportée. Or la pente de déclin pourrait être plus rapide en cas de récurrence d'événement vasculaire (Aharon-Peretz et al., 2003).

Les résultats concernant les autres performances cognitives et comportementales sont encore plus difficiles à interpréter car chaque étude a fait appel à sa propre batterie de tests. Ballard et al. (2001) ont utilisé le CAMCOG et ont suivi pendant un an 14 patients atteints de MID et 53 de MA, sans mettre en évidence de différence de pente de déclin entre DV et MA. En revanche, dans une étude portant sur 79 patients afro-américains atteints de DV (sans autre précision) et suivis pendant sept ans (Nyenhuis, Gorelick, Freels, & Garron, 2002), la vitesse de déclin était plus lente chez les patients atteints de DV pour le MMS, les activités de vie quotidienne instrumentales et certains *subtests* de la BDAE, alors que la pente était la même pour les tests explorant la mémoire et le Barthel, ce qui ne permettait pas de conclure quant à la physiopathologie de l'aggravation : progression de la maladie vasculaire, MA associée ou association des deux phénomènes. Enfin, une

étude portant sur 77 patients présentant une DV lacunaire, suivis pendant deux ans, sur des paramètres comportementaux et cognitifs a été publiée (Aharon-Peretz et al., 2003). Un déclin était observé sur l'ensemble des tests, plus marqué en cas de survenue d'un événement vasculaire, avec des troubles comportementaux évoluant parallèlement aux troubles cognitifs. La quasi-totalité des patients présentait une aggravation sur le plan cognitif à la fin de la période de suivi, même en l'absence de nouvel événement vasculaire avec dans ce cas une perte annuelle d'environ 1 point au MMSE ; 42 % des patients présentaient une amélioration occasionnelle sur le plan cognitif ou sur le plan comportemental durant l'étude ; 8 % ne présentaient pas d'aggravation à la fin de la période de suivi. Ces données suggèrent donc que, dans le cas des DV de type lacunaire, une partie de la détérioration cognitive pourrait être secondaire à une pathologie cérébrale évoluant pour son propre compte, indépendante des nouveaux événements vasculaires. D'autres travaux ont montré que la sévérité des démences vasculaires ischémiques sous-corticales, dont les DV d'origine lacunaire sont l'un des principaux types, était corrélée au degré d'atrophie hippocampique et plus globalement au degré d'atrophie cérébrale (Fein et al., 2000 ; Mungas, Reed, Ellis, & Jagust, 2001 ; Pohjasvaara et al., 2000). Plusieurs hypothèses ont été évoquées, et notamment le rôle d'une ischémie secondaire à une hypoperfusion chronique favorisée par l'atteinte microangiopathique (Román, Erkinjuntti, Wallin, Pantoni, & Chui, 2002). Une autre hypothèse est celle d'une MA associée, la survenue d'un accident vasculaire cérébral pouvant révéler une MA débutante ou aggraver une MA avérée (Pasquier & Leys, 1997).

3.5. Retentissement fonctionnel : données de la littérature

Très peu de données sont disponibles. Une seule étude longitudinale a évalué le risque d'institutionnalisation à cinq ans en fonction de l'étiologie de la démence : ce risque était de 80 % pour les patients atteints de DV et de 60 % pour les patients atteints de MA (Rockwood et al., 2000). Dans l'étude de Nyenhuis et al. (2002), la pente de déclin de l'index de Barthel était la même pour la DV et la MA (perte de cinq points par an en moyenne), mais plus lente dans la DV pour les activités de vie quotidienne instrumentale.

3.6. Implications méthodologiques

3.6.1. Critères d'évaluation

Comme pour toutes les démences, le profil évolutif se mesure dans trois domaines : cognitif, fonctionnel et comportemental. Ce profil est naturellement variable selon le type de démence vasculaire. L'un des plus fréquents et des mieux caractérisés est celui des DV ischémiques sous-corticales (DVIS), qui est marqué par des modifications motrices, des modifications cognitives – dysfonctions exécutives et troubles mnésiques – ainsi que par des modifications de l'affect et de l'humeur. Au fur et à mesure que la maladie progresse, outre l'existence d'une aggravation de leur instabilité posturale, le champ d'intérêt de ces patients se réduit, ils présentent une labilité émotionnelle, une perte attentionnelle, une baisse de leurs capacités à faire des associations, à passer d'une idée à l'autre, ce qui se manifeste par des persévérations (Román, 2001). En

fait, dans la plupart des DV, l'atteinte des fonctions exécutives – attention, mémoire de travail, planification, activités séquentielles, rapidité des processus mentaux, capacité d'abstraction – est précoce et prédominante, alors que ce n'est pas le cas dans la MA (Gauthier & Ferris, 2001).

3.6.2. Aspect cognitif

L'Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-cog) (Mohs, Rosen, & Davis, 1983), largement utilisée dans les études consacrées à la MA, explore de nombreuses fonctions (mémoire, compréhension, orientation temporo-spatiale et langage spontané) et a une utilité dans la DV. Il y a cependant actuellement un consensus pour dire qu'il faut y adjoindre une évaluation des fonctions exécutives, avec des tests tels que le Trail Making B, les fluences verbales, ou en utilisant la VAS-cog, une ADAS-cog modifiée (Román et al., 2002). Ainsi l'utilisation d'une échelle dévolue à l'évaluation des fonctions exécutives, comme l'EXIT-25 (Royall, Mahurin, & Gray, 1992), s'avère pertinente pour discriminer les patients avec une démence corticale (type MA) de ceux avec une démence de type sous-corticale, (comme c'est le cas dans la DV) et pourrait être utile dans le suivi des patients.

3.6.3. Aspect fonctionnel

De nombreuses échelles d'évaluation fonctionnelles sont disponibles dans la MA, qui ont également montré un intérêt dans la DV (Gauthier, Rockwood, & Gélinas, 1999). Néanmoins, l'évolution des DV est émaillée par différents types de symptômes : des déficits sensorimoteurs aigus, et une seconde catégorie de symptômes, subaigus incluant les déficits cognitifs, les troubles de l'humeur et de la personnalité, les troubles du comportement, mais aussi les troubles de la marche et les symptômes sphinctériens (Román et al., 2002) Il est donc nécessaire de différencier dans l'incapacité fonctionnelle, ce qui procède du déficit cognitif et du handicap physique. Il paraît donc indispensable de faire appel à des échelles d'activités de vie quotidienne permettant de dissocier les aspects physiques du déficit, à travers des activités de base, dépendantes des fonctions motrices (comme marcher ou se coucher), et des aspects cognitifs, à travers des activités instrumentales (comme manipuler de l'argent, utiliser le téléphone ou voyager) (Gauthier & Ferris, 2001). Des échelles fonctionnelles prenant en compte les conséquences des dysfonctions exécutives comme la Disability Assessment In Dementia Scale (DAD) (Gélinas, Gauthier, McIntyre, & Gauthier, 1999), l'Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily living (Galasko et al., 1997) (ADCS-ADL), l'Interview for Deterioration in Daily Living Activities in Dementia (IDDD) (Teunisse, Derix, & van Crevel, 1991), La Cleveland Scale for ADL (Patterson et al., 1992) semblent également souhaitables (Gauthier et al., 1999).

3.6.4. Aspect comportemental

Les troubles comportementaux ont été moins bien explorés dans la DV que dans la MA. Il n'y a notamment que peu de données longitudinales (Aharon-Peretz et al., 2003). On sait cependant que les troubles du comportement sont proches de ceux observés dans la MA (Vetter et al., 1999 ; Ballard et al., 2000 ; Kunik et al., 2000 ; Lyketsos et al., 2000), et que certains comme les symptômes dépressifs, les troubles du comporte-

ment émotionnel et l'apathie semblent plus fréquents dans la DV que dans la MA (Ballard et al., 2000 ; Lyketsos et al., 2000). Des échelles comme le *neuropsychiatric inventory* (NPI) (Cummings, 1997) ou la Behave-AD (Reisberg et al., 1987) semblent pouvoir trouver leur place.

3.6.5. Mesures globales

Les mesures globales comme le CGIC, la CIBIC-plus, la CDR englobent des aspects cognitifs, fonctionnels et comportementaux. Ces échelles pourraient avoir un intérêt dans le suivi des DV, mais elles ne laissent percevoir au travers du score global aucun aspect physique avec un risque de biais majeur lié aux séquelles physiques des accidents vasculaires cérébraux (AVC) antérieurs ou à la survenue de nouveaux déficits en relation avec des récurrences d'AVC.

L'idée dominante est que le suivi longitudinal des DV doit être pluridimensionnel : cognitif, comportemental et global (Chui & Gonthier, 1999 ; Gauthier & Ferris, 2001 ; O'Brien & Lilienfeld, 2002). Cependant, un des problèmes majeurs et non encore résolu de toutes ces échelles d'évaluation est leur application aux aphasiques, ou aux patients qui deviennent aphasiques du fait d'une récurrence d'AVC au cours du suivi. Se pose dans le même registre le problème de la prise en considération des handicaps moteurs, et il semble licite d'adjoindre à toutes ces mesures des échelles de mesure de la sévérité du handicap physique (troubles de la marche, troubles sphinctériens, déficit moteur).

3.7. Durée du suivi

Il existe des DV stables sur le plan vasculaire et des DV instables (avec des événements vasculaires intercurrents, notamment de nouveaux événements vasculaires cérébraux). La durée de suivi sera donc à adapter en fonction des objectifs recherchés. Dans le cadre d'un traitement symptomatique visant à améliorer à court terme au moins l'une des trois principales variables (cognition, fonction globale, symptômes comportementaux), une durée d'étude courte peut se concevoir ; en revanche, si l'on cherche à ralentir, voire à stopper le déclin cognitivo-comportemental, les données actuelles laissent à penser que la pente évolutive étant un peu plus lente dans la DV que dans la MA et certains patients pouvant être stables, voire s'améliorer, une durée d'étude plus longue sera nécessaire.

4. Neuropathologie

Contrairement à la MA, il n'y a pas de consensus sur le diagnostic neuropathologique de DV. Non pas qu'il soit difficile de faire un diagnostic d'atteinte vasculaire à l'autopsie, mais il est difficile en *post mortem* de savoir si cette lésion a été causale, contributive, ou coïncidente (Chui, 2005). De plus, il n'y a pas de corrélation simple entre volume des lésions vasculaires cérébrales et degré d'atteinte cognitive.

Les lésions vasculaires en cause et leur localisation sont variables, et là encore il n'existe pas de classification reconnue par tous, sachant qu'une classification pour la recherche est proposée dans les critères ADDTC (Tableau 6).

Tableau 6 – Classification proposée par Román, des lésions neuropathologiques pouvant entraîner une démence vasculaire (adaptée de Brun)
Suggested pathological classification of vascular dementia (Román, adapted from Brun)

Démence par infarctus multiples :
Infarctus cérébraux étendus multiples, cortico-sous-corticaux, habituellement associés à des lésions périfocales ischémiques incomplètes impliquant la substance blanche.
Démence par infarctus stratégique :
Un infarctus cérébral unique, souvent de la taille d'une lacune, endommage une région cérébrale fonctionnellement critique (gyrus angulaire, thalamus, <i>basal forebrain</i> , artère cérébrale postérieure ou antérieure).
Démence par atteinte des petits vaisseaux :
sous-corticale :
maladie de Binswange,
CADASIL,
état lacunaire,
lacunes multiples avec infarctus périfocaux extensifs ;
corticale et sous-corticale :
angiopathie artériolosclérotique et hypertensive,
angiopathies amyloïdes,
collagénoses.
Démence ischémique-hypoxique (hypoperfusion) :
encéphalopathie diffuse anoxique ;
atteinte circonscrite due à une vulnérabilité sélective (exemple : sclérose méssiale temporale) ;
infarctus incomplet de la substance blanche ;
infarctus des territoires jonctionnels.
Démence par lésion hémorragique :
hématome sous-dural traumatique ;
hémorragie sous-arachnoïdienne ;
hématome intracérébral ;
thrombose veineuse.
Autres mécanismes

5. Imagerie

5.1. Scanner X et IRM des démences vasculaires

L'imagerie cérébrale structurale, et particulièrement l'IRM, représente la méthode de choix pour l'évaluation de la pathologie cérébrovasculaire. Les critères diagnostics récents incluent tous les données de l'imagerie structurale qui doit montrer la présence d'anomalies vasculaires significatives (Román, 2004).

5.2. Imagerie morphologique

Une stratégie pour décrire les lésions observées en imagerie dans les démences vasculaires consiste à décrire les différents types de démences vasculaires qui sont associées à différentes formes de lésions (Brun, 2000 ; Mikol & Vallat-Decouvelaere, 2000).

5.2.1. La démence multi-infarctus

Cette forme reflète la conception classique de la démence vasculaire typiquement caractérisée par la présence d'infarctus corticaux et sous-corticaux multiples de grande taille dans des territoires artériels ou de jonction (Hachinski et al.,

1974)(Fig. 1). Ce n'est pas la forme la plus fréquente (Brun, 1994 ; O'Brien et al., 2003).

5.2.2. La démence par infarctus stratégiques

Elle est caractérisée par la présence de lésions ischémiques focales de petite taille situées dans des régions spécifiques du cerveau dont le rôle est critique pour les fonctions cognitives supérieures (Benson & Cummings, 1982 ; Alexander & Freedman, 1984 ; Bhatia & Marsden, 1994 ; Godefroy et al., 1994) (Fig. 2). Les régions corticales sont le lobe temporal médial, les gyri angulaire et cingulaire. Les régions sous-corticales incluent certains territoires du thalamus, la base de l'encéphale, le noyau caudé, le globus pallidus, le genou et le bras antérieur de la capsule interne. Les cas rapportés sont peu fréquents et relativement anciens avec des explorations de neuroimagerie dont la qualité est largement inférieure à celles qui sont réalisées aujourd'hui (Bhatia & Marsden, 1994). Il est donc possible que d'autres lésions associées n'aient pas été décelées.

5.2.3. La démence vasculaire ischémique sous-corticale (DVIS) (subcortical ischaemic vascular dementia [SIVD])

Elle regroupe deux entités, toutes deux secondaires à une maladie des petits vaisseaux : l'état lacunaire et la maladie de Binswanger (Erkinjuntti, Román, & Chui, 2002) (Figs. 3 et 4). Le terme de maladie de Binswanger est controversé, mais il reste cependant largement utilisé. Des facteurs génétiques sont retrouvés dans le rare Cadasil (gène *Notch 3*) (Tournier-Lasserre et al., 1993), et dans l'angiopathie amyloïde cérébrale (bêta-amyloïde) (Natté et al., 2001) où les hémorragies sont fréquentes.

La DVIS comporte des lacunes et des lésions focales ou diffuses de la substance blanche. Leur localisation dans les régions frontales revêt une importance particulière, touchant les circuits préfrontaux – sous-corticaux. Deux types de lésions sont rencontrés dans la DVIS : l'occlusion d'une petite artère par athérosclérose conduisant à la formation d'une lacune dont la répétition aboutit à l'état lacunaire, et l'hypoperfusion chronique par sténose des petites artères responsable d'infarctus incomplets de la substance blanche profonde. Les lésions ischémiques incomplètes de la substance blanche surviennent en deçà d'un certain seuil de perfusion sans véritable infarctus. Classiquement, les lésions préservent les fibres d'interconnexions sous-corticales (fibres en U). Le second mécanisme prédomine dans la maladie de Binswanger. Les deux mécanismes sont souvent associés.

À l'état chronique, les lacunes sont des lésions cavitaires de petite taille (classiquement moins de 15 à 20 mm) hypodenses en tomographie (TDM) et hyperintenses en séquences pondérées en T2 et Flair (Fig. 3). Les deux méthodes diffèrent en termes de sensibilité et probablement de spécificité (van Swieten, Hijdra, Koudstaal, & van Gijn, 1990 ; Wahlund et al., 2001). Les lacunes sont le plus volontiers situées dans la substance blanche, les ganglions de la base et le tronc cérébral. Les lacunes se distinguent des espaces périvasculaires élargis (Virchow Robin) dont le siège est la partie basse des noyaux lenticulaires, en regard de la commissure blanche antérieure, et qui sont hypointenses en Flair.

Les lésions de la substance blanche sont visibles sous forme d'hypodensités (TDM) ou d'hypersignaux T2 et Flair (IRM)

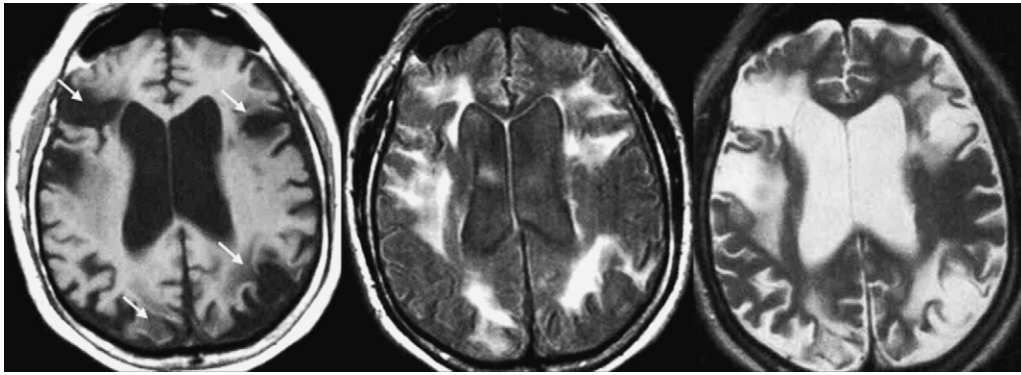


Fig. 1 – Démence par infarctus multiples. Coupes axiales pondérées en T1 (gauche), Flair (milieu) et T2 (droite) montrant la présence d'infarctus corticaux multiples (flèches).

Multi-infarct dementia. Axial T1-weighted (left), FLAIR (middle), and T2-weighted images showing multiple cortical infarcts (arrows).

bilatéraux et symétriques de la substance blanche périventriculaire ou sous-corticale (Fig. 4). Le nombre, la localisation et l'étendue des lésions ne sont pas identiques avec les deux méthodes d'imagerie (Mäntylä et al., 1997). Si l'IRM apparaît plus sensible, elle montre aussi probablement des lésions qui n'ont pas de signification pathologique.

Les lésions de la substance blanche sont volontiers décrites sous le terme radiologique de leucoaraiose (leuco : blanc ; araiose : raréfaction), terme proposé par Hachinski et al. (1987). Il s'agit d'un terme non spécifique qui décrit les anomalies

focales ou diffuses de la substance blanche (hypodensités en TDM et hypersignaux en séquences pondérées en T2 et Flair). La leucoaraiose ne traduit pas une lésion histopathologique définie. Elle regroupe des lésions histologiques multiples, comme les lacunes, les lésions ischémiques incomplètes, la gliose.

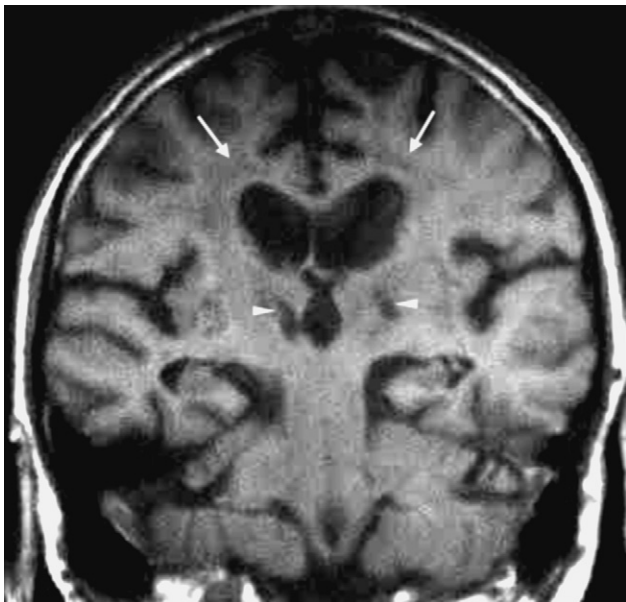


Fig. 2 – Démence par infarctus stratégique. Coupe coronale pondérée en T1 montrant la présence d'infarctus thalamiques bilatéraux (têtes de flèches, territoire paramédian à droite) et d'anomalies de signal de la substance blanche sus tentorielle (flèches).
Strategic infarct dementia. Coronal T1-weighted image showing bilateral thalamic infarcts (arrowheads) and supratentorial white matter signal abnormalities (arrows).

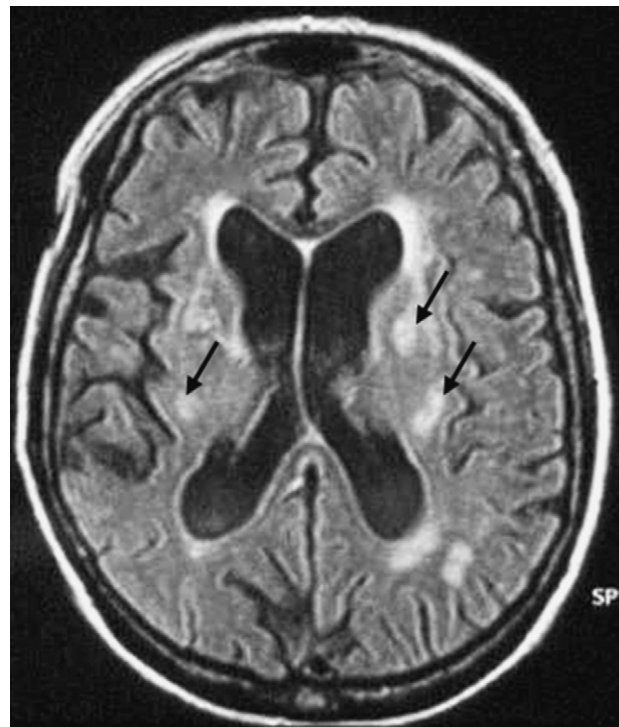


Fig. 3 – Démence par lacunes multiples. Coupe axiale pondérée en Flair montrant la présence de lacunes multiples de la substance blanche sus tentorielle et des noyaux gris (flèches).
Dementia associated with multiple lacunar infarcts. Axial FLAIR image showing multiple small deep infarcts in the supra-tentorial white matter and the basal ganglia (arrows).

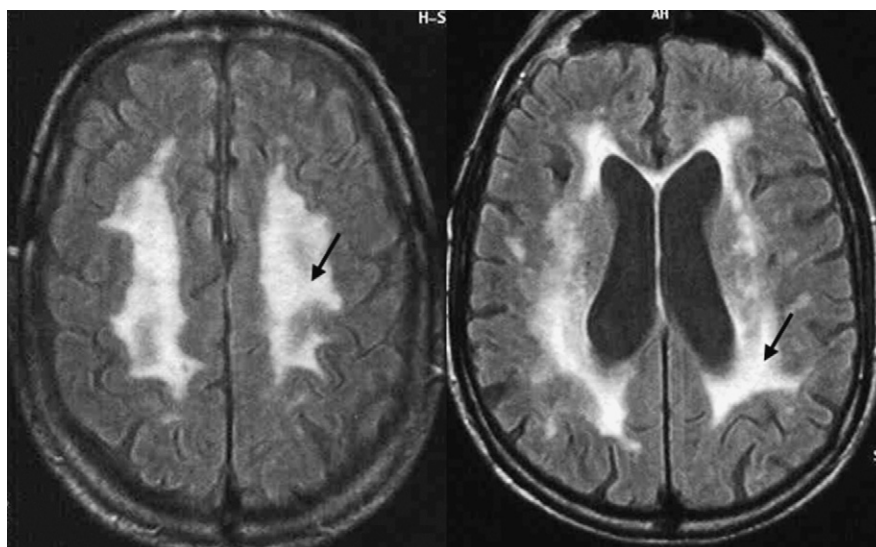


Fig. 4 – Maladie de Binswanger. Coupes axiales pondérées en Flair montrant la présence d’hypersignaux diffus de la substance blanche sus tentorielle (flèches).

Binswanger’s disease. Axial FLAIR images showing widespread hyperintensities in the white matter of the centrum ovale (arrows).

5.2.4. Les démences hémorragiques

Les hématomes intracérébraux multiples y sont associés, comme dans l’angiopathie amyloïde ou la sidérose superficielle. En IRM, les lésions hémorragiques chroniques sont caractérisées par la présence de dépôts d’hémosidérine très hypointenses sur les séquences pondérées en écho de gradient T2. Ces dépôts sont moins visibles, et parfois même invisibles lorsqu’ils sont petits, sur les autres séquences. Dans les premiers mois de l’infarctus, il est habituel de voir un hypersignal sur les séquences pondérées en T1 dû à la présence de méthémoglobine. Dans la sidérose superficielle, l’hypointensité en T2 est vue sur les pourtours du cerveau dans les structures piales et sous-piales.

5.3. Imagerie fonctionnelle par résonance magnétique

5.3.1. Diffusion

Les mesures effectuées dans la leucoaraiose montrent une augmentation de la diffusivité et une baisse de l’anisotropie (Chabriat et al., 1999 ; Jones et al., 1999). Ces données reflètent probablement l’élargissement des espaces extracellulaires causé par la perte axonale et la démyélinisation, et les anomalies sont corrélées aux déficits moteur et cognitif (Chabriat et al., 1999). Diffusivité et anisotropie sont inversement corrélées. Dans le Cadasil, les mesures de diffusion permettent de suivre l’évolution de la maladie (Molko et al., 2002).

Dans les DVIS, la diffusion représente donc un outil capable de quantifier la pathologie de la substance blanche, des régions apparemment intactes en imagerie standard, et de suivre leur évolution.

5.3.2. Spectroscopie

Des anomalies métaboliques sévères ont été observées dans la substance blanche normale et anormale des patients avec

Cadasil (Auer et al., 2001). Ces données suggèrent que la spectroscopie puisse contribuer à évaluer l’importance des anomalies tissulaires dans les DVIS. Les profils d’altérations métaboliques pourraient être différents entre MA et DV vasculaire (rapport myoinositol/créatine [MI/Cr] supérieur dans la MA) (Waldman, Rai, McConnell, Chaudry, & Grant, 2002). Cette différence n’est pas été retrouvée par Herminghaus et al. (2003). La localisation des anomalies serait plus déterminante pour distinguer les deux types de pathologies (anomalies temporopariétales dans la MA et anomalies plus globales, sous-corticales ou frontales dans les DV) (MacKay et al., 1996 ; Herminghaus et al., 2003). Dans les DVIS, les anomalies métaboliques ne seraient pas corrélées aux performances cognitives évaluées par le MMSE (Waldman & Rai, 2003).

5.3.3. Perfusion

L’imagerie de perfusion permet d’estimer le *pattern* d’anomalies de perfusion et la réserve hémodynamique chez les patients avec lésions vasculaires chroniques. Dans le Cadasil, la perfusion basale et la réserve hémodynamique sont abaissées dans les régions de signal anormal en T2 de façon corrélée à la sévérité de la maladie (Chabriat et al., 2000).

5.3.4. IRM fonctionnelle (IRMf)

PET, puis plus récemment IRMf ont été largement utilisés pour évaluer la réorganisation des fonctions cérébrales chez les patients après accident vasculaire cérébral (Chollet et al., 1991 ; Weiller, Chollet, Friston, Wise, & Frackowiak, 1992 ; Cao, D’Olhaberrague, Vikingstad, Levine, & Welch, 1998 ; Feydy et al., 2002 ; Johansen-Berg et al., 2002 ; Howard, 2005) et plus récemment dans les démences vasculaires (Reddy, De Stefano, Mortilla, Federico, & Matthews, 2002). Elle peut étudier les corrélations entre l’importance des phénomènes de réorganisation et les lésions (Reddy et al., 2002) ou peut-être

déterminer des profils d'altération plus spécifiques en fonction des différents types de démences.

5.4. *Imagerie tomographie par émission de positon (TEP) et tomographie par émission monophotonique (SPECT)*

5.4.1. *Tomographie par émission de positon*

La TEP est une technique quantitative qui génère des cartographies de variables physiologiques ainsi que de radioligands sur leurs cibles moléculaires ou leurs récepteurs. Des cartographies quantitatives du flux sanguin cérébral, du volume sanguin cérébral, du métabolisme de l'O₂ et de la fraction d'extraction d'O₂ peuvent être obtenues avec respectivement de l'H₂O, du CO₂, du CO et de l'O₂ marqués à l'O¹⁵, tandis que des cartographies d'utilisation du glucose sont générées par le ¹⁸F-fluoro-2-déoxy-D-glucose (PET-FDG). La TEP est une méthode coûteuse et complexe, encore peu accessible. Cette situation pourrait changer avec l'implantation de TEP pour l'oncologie dans les départements de médecine nucléaire.

5.4.2. *Tomographie par émission monophotonique*

Le SPECT est basé sur un principe tomographique similaire au PET, mais l'utilisation de radiotraceurs simple photon empêche une quantification adéquate et diminue la résolution spatiale. Cependant, c'est une méthode beaucoup plus accessible, car les radiotraceurs sont disponibles et le système d'imagerie simple. Plusieurs traceurs de perfusion sont disponibles dont le ^{99m}Tc-labeled hexamethyl-propyleneamine oxime (HMPAO) et l'ECDD.

5.4.3. *Sous-types de pathologies vasculaires cérébrales*

5.4.3.1. *Infarctus thalamique (diaschisis thalamocortical)*. Les infarctus impliquant tout ou partie du thalamus entraînent presque toujours une dépression métabolique du manteau cortical ipsilatéral, qui peut aussi affecter, dans une moindre mesure, le côté controlatéral (Baron et al., 1986 ; Kuwert et al., 1991 ; Szelies et al., 1991 ; Baron et al., 1992). Cet hypométabolisme s'accompagne de signes cliniques « corticaux » de type aphasique ou hémiparésie (Baron et al., 1986 ; Kuwert et al., 1991 ; Szelies et al., 1991 ; Baron et al., 1992). Cet hypométabolisme cortical après lésion thalamique unique tend à se normaliser lentement, en parallèle de l'amélioration clinique, suggérant des mécanismes compensatoires intrinsèques au niveau postsynaptique malgré la lésion persistante des fibres excitatrices thalamo-corticales (Baron et al., 1986, 1992). La démence suivant un infarctus thalamique paramédian bilatéral est associée à un hypométabolisme cortical diffus (Levasseur et al., 1992). De façon intéressante, des lésions sur d'autres lieux stratégiques du circuit thalamo-pallido-striato-cortical peuvent induire des hypométabolismes corticaux préfrontaux s'accompagnant de déficits des fonctions exécutives et/ou de troubles comportementaux (Laplane et al., 1989).

5.4.3.2. *Infarctus de la substance blanche et leucoaraïose*. Un infarctus unique de la substance blanche qui entraîne un déficit cognitif est associé à un hypométabolisme du cortex correspondant (Pappata et al., 1990). Dans la leucoaraïose, le métabolisme cortical ne paraît pas significativement affecté

tant qu'il n'y a pas d'atteinte cognitive (Delpla et al., 1990 ; Meguro et al., 1990 ; De Reuck, Van Aken, Decoo, Strijckmans, & Lehmahieu, 1991 ; De Carli et al., 1995 ; Sabri et al., 1999). Ces observations sur la leucoaraïose demeurent partiellement comprises. Cependant, une hypothèse serait, comme dans l'infarctus thalamique, que des mécanismes compensatoires maintiennent l'activité synaptique corticale malgré l'accumulation de lésions de la substance blanche, jusqu'à un certain point au-delà duquel à la fois les fonctions cognitives et le métabolisme cortical déclinent en parallèle. De la même façon, dans le syndrome de Binswanger, le métabolisme néocortical est très altéré, particulièrement dans le cortex frontal (Yao, Sadoshima, Kuwabara, Ichiya, & Fujishima, 1990), bien que cette hypoperfusion tende à devenir plus diffuse avec la progression de la démence (Shyu et al., 1996). Le cortex préfrontal serait particulièrement sensible à la leucoaraïose, celle-ci entraînant une déconnexion des circuits frontostriataux.

5.4.4. *TEP et démences vasculaires*

Il y a peu d'études en TEP des démences vasculaires, presque toutes en FDG. Le profil le plus typique est celui d'hypométabolisme focal disséminé de façon pseudo-aléatoire et asymétrique. Les régions impliquées sont non seulement les cortex associatifs comme dans la MA mais aussi les cortex primaires, les noyaux gris centraux et le cervelet (Frackowiak et al., 1981 ; Benson et al., 1983 ; Meguro et al., 1991 ; Mielke, Herholz, Grond, Kessler, & Heiss, 1992 ; Salmon et al., 1994). Il existe une relation entre la présence d'infarctus sous-corticaux, la topographie et le site préférentiel de l'hypométabolisme cortical (Sultzer et al., 1995). Comme mentionné précédemment, il y a une tendance à un hypométabolisme frontal prédominant dans les démences vasculaires sous-corticales, surtout aux stades précoces (Yao et al., 1990 ; Sultzer et al., 1995 ; Shyu et al., 1996). Au contraire, l'hypométabolisme de la MA est plus symétrique, affecte surtout les cortex associatifs postérieurs, et épargne les cortex primaires, les noyaux gris centraux, le thalamus et le cervelet (Baron, 1998). Cependant, des profils atypiques sont observés au niveau individuel, et il existe un chevauchement important de profils métaboliques entre les deux pathologies (Salmon et al., 1994). Au niveau des aires corticales, il existe une corrélation entre déficits frontaux neuropsychologiques et hypométabolismes frontaux chez les patients atteints de DV (Starkstein et al., 1996).

Puisque le PET-FDG montre non seulement la perte neuronale mais aussi les effets fonctionnels à distance, les images de PET-FDG résulteraient des effets additifs des deux types d'anomalies. En effet, à la fois la consommation corticale globale de glucose et le volume de parenchyme cérébral se situant au-dessous de 95 % des sujets témoins sont significativement et linéairement corrélés à la sévérité de la démence dans la DV (Meguro et al., 1991 ; Mielke et al., 1992). De la même façon, la corrélation retrouvée par Sultzer et al. (1995) entre le degré de métabolisme cortical et l'étendue des lésions sous-corticales refléterait la déafférentation corticale.

En ce qui concerne l'influence de la leucoaraïose chez les patients atteints de MA possible ou probable, Mendez et al. (1999) ont retrouvé en PET-FDG un profil d'hypométabolisme

typique de la MA dans un sous-groupe, mais un autre sous-groupe n'avait pas le profil typique et présentait des lésions périventriculaires confluentes de la substance blanche ainsi que des déficits d'attention soutenue, suggérant une plus grande contribution de la pathologie de type Alzheimer dans le premier sous-groupe, et de la pathologie vasculaire dans le second.

5.4.5. SPECT de perfusion et démences vasculaires

Des résultats similaires au PET-FDG ont été rapportés en SPECT (De Figueiredo et al., 1995 ; Starkstein et al., 1996 ; Talbot, 1998 ; Yoshikawa et al., 2003). Avec une méthode de cartographie voxel-à-voxel dans la démence vasculaire sous-corticale, Yang et al. (2002) ont rapporté des corrélations faibles entre scores MMSE et perfusion relative dans les régions pariétale supérieure, cingulaire antérieure et préfrontale dorsolatérale, ainsi qu'entre sévérité des lésions hypointenses de la substance blanche et perfusion du cortex temporal supérieur. Cohen et al. (2001) ont montré une corrélation significative entre perfusion du lobe frontal et hyperintensités de la substance blanche ; cependant il n'y avait pas de relation entre ce profil et des mesures de fonctions exécutives, ce qui pourrait refléter une redistribution des fonctions résultant d'une déconnexion prolongée.

5.4.6. Valeur diagnostique

Deux études seulement ont étudié l'intérêt du PET-FDG dans le diagnostic des démences vasculaires. L'étude rétrospective de Mielke et al. (1992) montre que le ratio métabolique ([cortex associatifs]/[cortex primaires plus NGC plus thalamus plus cervelet]) permet une bonne discrimination entre démences vasculaires et « dégénératives », mais la sensibilité et la spécificité n'étaient pas rapportées. Comparant directement PET-FDG et SPECT au HMPAO, la même équipe a montré que le SPECT avait une précision diagnostique très inférieure au PET pour différencier MA, DV et sujets âgés normaux (Mielke et al., 1994). Une étude multicentrique prospective récente (acronyme : NEST-DD) a rassemblé une base de données PET-FDG de plusieurs centaines de patients de diagnostics variés. La valeur diagnostique du PET-FDG a été évaluée au moyen d'une méthode originale d'analyse multivariée voxel-à-voxel des images permettant d'identifier en composantes principales les régions qui différencient le mieux les différents groupes diagnostiques (Zuendorf, Kerrouche, Herholz, & Baron, 2003), puis d'associer ces composantes principales pour définir le profil d'association de celles-ci le plus discriminant (analyse canonique). L'étude, effectuée sur un échantillon de 51 patients atteints de MA et 51 patients atteints de DV sous-corticale appariés en âge et MMSE, et 51 sujets sains, a permis d'identifier une variable canonique unique qui différencie MA et DV avec une précision de 100 % (Kerrouche, Herholz, Mielke, Holthoff, & Baron, 2006). Les régions hypométaboliques dans la DV par rapport à la MA concernaient principalement les noyaux gris centraux, le cervelet, les aires primaires, le gyrus temporal moyen et le gyrus cingulaire antérieur, et inversement le métabolisme était plus faible dans la MA que dans la DV dans les régions hippocampique, orbitofrontale, cingulaire postérieure et pariétale postérieure, avec un certain nombre de zones comparablement affectées dans le pariétal postérieur, le

précuneus et cingulaire postérieur, et les régions préfrontales et hippocampiques antérieures. Ces résultats originaux sont prometteurs mais doivent à présent être confirmés par une étude indépendante.

5.4.7. Limitations des études publiées

Les études décrites ci-dessus ont certaines limitations. Dans plusieurs études, les échantillons de patients atteints de DV incluaient un mélange d'infarctus corticaux, de la substance blanche et stratégiques, et beaucoup d'études ont utilisé des critères de DV aujourd'hui obsolètes (Erkinjuntti et al., 2002 ; Román et al., 2002) En ce qui concerne la valeur diagnostique, les deux études disponibles ont inclus des patients avec des démences vasculaires probables selon les critères internationaux, mais n'ont pas concerné le diagnostic différentiel précoce si important en pratique clinique. L'étude idéale devrait être prospective dès la première consultation quand le diagnostic n'est pas clair et comporter une autopsie finale pour confirmer celui-ci. Toutefois, ce type d'étude serait très difficile à mettre en œuvre en pratique. Enfin, la question cruciale de la part respective des lésions de MA et des lésions vasculaires n'a pas encore été directement abordée en neuro-imagerie fonctionnelle (Román & Royall, 2004). Dans cette perspective, les méthodes PET d'imagerie des dépôts amyloïdes en cours de développement ouvrent de nouveaux horizons.

6. Épidémiologie

L'épidémiologie des démences en population générale est difficile pour de multiples raisons. Outre les difficultés d'échantillonnage pour obtenir une base de sondage valide et les difficultés de contact des sujets pour obtenir leur participation, l'application des critères diagnostiques de démence en population est particulièrement ardue. La première difficulté est la mise en évidence d'un déclin des fonctions cognitives dans certaines conditions comme chez une personne isolée, sans informant fiable, avec souvent un déni ou une anosognosie de ses troubles. La documentation d'un retentissement de ce déclin cognitif sur les activités de la vie quotidienne se heurte aux mêmes difficultés, particulièrement si le sujet présente de multiples pathologies pouvant par elles-mêmes être responsables de dépendance comme la surdité, les troubles visuels, les problèmes rhumatologiques, etc. D'autres difficultés sont liées à la multiplicité des filières de soins et au sous diagnostic considérable des pathologies démentielles. Seules les études de cohorte avec recherche active systématique des cas au cours du suivi permettent de documenter les critères de démence avec une validité acceptable et de limiter le nombre de cas non diagnostiqués. Mais ces études ne sont pas légion compte tenu de leur coût et de leurs difficultés logistiques.

L'abord des démences vasculaires ajoute spécifiquement d'autres problèmes. Comme pour toute autre pathologie, cet abord ne peut se concevoir sans deux conditions :

- une définition consensuelle et claire de la maladie ;
- des critères opérationnels de diagnostic valides et reproductibles, applicables en population générale.

Alors que dans MA ces deux conditions sont remplies de manière raisonnable notamment avec le DSM-IV et les critères NINCDS-ADRDA (McKhann et al., 1984), il n'en est pas de même pour la DV. De plus, l'imagerie cérébrale, élément essentiel du diagnostic, n'est en général pas réalisée dans la quasi-totalité des études de population.

L'étude des facteurs de risque est particulièrement sujette à caution, car ces facteurs sont souvent inclus dans les critères diagnostiques notamment dans le score de Hachinski (dépression, hypertension artérielle, signes d'athérosclérose) ou les critères de l'ADDC (critère « présence de facteur de risque vasculaire »), ce qui implique un effet évident de circularité du raisonnement. Toutes ces considérations conduisent à un constat : une analyse comparative des données de la littérature sur la prévalence, l'incidence et les facteurs de risque des démences vasculaires qui fait habituellement l'objet du Section 6 sera peu contributive, si ce n'est pour souligner la grande hétérogénéité des études, des méthodes et des résultats.

Notons tout de même que dans la plupart des études publiées, les démences vasculaires apparaissent comme la deuxième cause de démence après la maladie d'Alzheimer probable ou possible, avec 15 à 30 % des cas (Letenneur, Commenges, Dartigues, & Barberger-Gateau, 1994 ; Ott et al., 1995 ; Di Carlo et al., 2002). L'étude coopérative européenne rassemblant 11 études de cohortes en population après 65 ans retenait une prévalence globale de 6,4 % pour toutes les démences dont 4,4 % de MA et 2,6 % de DV (Lobo et al., 2000). À partir des données de prévalence de la démence actualisée à partir des données de Paquid (Ramaroson et al., 2003) (768 000 déments âgés de 75 ans et plus), et de la population française au 1^{er} janvier 2004, il y aurait en France 120 000 à 180 000 démences vasculaires et 20 000 à 30 000 nouveaux cas par ans. Ces données ne correspondent pas du tout à la file active des Consultations Mémoire où les démences vasculaires sont beaucoup plus rarement rencontrées. En fait, le recours médical pour troubles de mémoire est rare dans les démences vasculaires en raison de la tolérance plus grande de ces troubles chez un sujet ayant eu un accident vasculaire cérébral.

Si les comparaisons chiffrées sont de peu d'intérêt, l'analyse critique d'articles récents publiés au cours des deux dernières années peut contribuer de manière utile à un abord consensuel de la maladie et mérite donc développement.

La Cardiovascular Health Study (Fitzpatrick et al., 2004) est une étude de cohorte ancillaire d'une étude plus importante sur les facteurs de risque de maladie cardiovasculaire ayant débuté en 1989. Le suivi de cohorte permet des estimations plus fiables de l'incidence et de la prévalence des démences en donnant des informations sur le déclin cognitif et sur le retentissement de ce déclin sur des activités de la vie courante auparavant normale. L'étude sur l'épidémiologie des démences est en partie rétrospective sur les données recueillies sur la cohorte entre 1989 et 1998. On a sélectionné 11 955 sujets âgés de plus de 65 ans randomisés sur les listes Medicare de quatre sites des États-Unis, 3654 ont accepté de participer (30,6 %) à la Cardiovascular Health Study (CHS) auxquels s'ajoutent 1547 sujets de plus de 65 ans conjoints ou alliés des précédents. Parmi ces 5201 sujets, 3602 (69,3 %) non-déments initialement et ayant passé une IRM font partie de l'étude ancillaire sur la

Tableau 7 – Incidence de la démence (pour 1000 personnes-années) selon le type chez les 2867 sujets de la cohorte de race blanche
Dementia incidence and type (1000 person-year) in the 2687 Caucasian cohort

Âge	Maladie d'Alzheimer sans démence vasculaire		Démence vasculaire probable ou possible avec ou sans maladie d'Alzheimer	
	n	Taux	n	Taux
< 75	53	5,9	46	5,1
75-79	72	16,7	59	10,6
80-84	52	28,0	52	21,3
> 84	26	48,9	24	30,3
Total	203	13,0	181	11,6

démence de 1998. Cette cohorte est donc quasiment la seule en population actuellement publiée ayant eu une imagerie systématique.

Les sujets ont été suivis annuellement, pendant un à six ans après l'IRM avec recherche active des cas de démence. Les critères diagnostiques utilisés pour le diagnostic de démence étaient les critères DSM-IV pour la démence, les critères NINCDS-ADRDA pour la MA et les critères de démences vasculaires probables et possibles du State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers. Les incidences observées sont très élevées (Tableau 7). L'incidence annuelle de la MA sans composante vasculaire associée après 65 ans est de 1,3 %, celle de la démence vasculaire associée ou non à la MA est très proche de 1,1 %. La proportion des démences vasculaires est également élevée (47,1 %), et cela quelle que soit la tranche d'âge.

Si l'on compare ces données avec les principales études de cohorte, notamment l'étude de Rotterdam (Ruitenberg et al., 2002), les taux d'incidence sont beaucoup plus élevés, et la proportion des démences vasculaires beaucoup plus importante. En fait, un an auparavant, les chercheurs de la CHS avaient déjà publié les résultats d'une étude sur la relation entre consommation d'alcool et démence incidente (Mukamal et al., 2003). Dans cet article, la proportion de démence vasculaire était nettement moindre (27,1 %). En fait, les critères utilisés dans les deux articles n'étaient pas les mêmes : NINDS-AIREN pour l'article du JAMA, ADDTC pour celui du JAGS. C'est un troisième article qui a explicité ces discordances (Lopez et al., 2003) (Tableau 8).

La comparaison des classifications montre qu'avec les critères de l'ADDC le nombre de démences vasculaires est considérablement augmenté par rapport aux critères NINDS-AIREN. De plus la comparaison des classifications pré- et post-IRM confirme qu'une classification purement clinique conduit à majorer le nombre de MA.

Il faut aussi noter que la prévalence de la démence dans la CHS, établie en 1998, est très élevée, environ le double de celle observée dans Paquid avec des méthodes très comparables à la même époque (Ramaroson et al., 2003) : les mêmes critères de déclin et de retentissement sur la vie quotidienne ont-ils été utilisés ?

Tableau 8 – Relation entre classification pré- et post-imagerie par résonance magnétique dans la Cardiovascular Health Study (CHS)
Pre- and post-MRI classification in the Cardiovascular Health Study

Pré-IRM		Post-IRM, démence vasculaire			
Type	n	NINDS-AIREN		ADDTC	
		n	%	n	%
MA	268	5	1,9	77	28,7
DV	46	31	67,4	43	93,5
DM	56	8	14,3	50	89,3
Autre	19	1	5,3	2	10,5

DV : démence vasculaire ; DM : démence mixte ; MA : maladie d'Alzheimer.

7. Relations maladie d'alzheimer et démences vasculaires : de la démence mixte à la maladie d'Alzheimer avec composante cérébrovasculaire

Le terme de démence mixte est souvent utilisé pour désigner une démence dont la cause serait l'association de lésions neuropathologiques de type Alzheimer et de lésions vasculaires. Il n'existe pas de critères acceptés de démence mixte. Le terme de démence mixte est proposé dans les critères ADDTC sous une acception plus large (Chui et al., 1992) et il est explicitement rejeté des critères NINCDS-AIREN au profit de maladie d'Alzheimer avec composante vasculaire (Román et al., 1993).

La pathologie vasculaire et la MA sont deux pathologies fréquentes du sujet âgé et il n'est pas étonnant qu'elles puissent coexister (Zekry et al., 2003 ; DeCarli, 2004). Les lésions vasculaires sont fréquentes dans la MA (Kalaria & Ballard, 1999), et leur prévalence plus importante que chez le sujet témoin de même âge (Jellinger & Attems, 2005). Certains auteurs proposent un continuum allant de la MA pure à la démence vasculaire pure (Kalaria & Ballard, 1999), dans lequel la fréquence de la MA avec composante cérébrovasculaire est probablement plus importante qu'on ne le pensait. La question est souvent de savoir quelle est la contribution respective des deux types de lésions.

L'idée d'effets synergiques ou additifs a été émise par l'équipe de Lille dans un article discutant des mécanismes possibles de la démence suivant un AVC (Pasquier & Leys, 1997). La fréquente préexistence d'un déclin cognitif chez les patients devenant déments après un AVC (16 %) a été retrouvée par la même équipe (Hénon et al., 2001), ainsi que par un autre groupe qui a rapporté un pourcentage très comparable de 15 % de démences préexistantes (Barba et al., 2001). Cela suggère que l'effet de la lésion vasculaire pourrait être « déclencheur » ou « accélérateur » plus que purement causal.

D'autres études ont documenté la possibilité d'effets additifs/synergiques des lésions de MA et des lésions vasculaires, avec des résultats pas toujours concordants. Snowdon et al. (1997) ont montré suite à l'étude de 102 cas autopsiés la prévalence d'une démence clinique de 57 % chez les patients sans lésion vasculaire, de 75 % en cas d'infarctus étendu, et de 93 % s'il existait au moins une lacune, parmi les cas de MA confirmés sur le plan neuropathologique (n = 61).

Nagy et al. (1997) ont montré qu'à déficit cognitif égal, les sujets avec des lésions « pures » de MA présentaient une charge lésionnelle en plaques et DNF plus élevée que ceux présentant une pathologie vasculaire associée. Dans la Religious Order study, qui comportait 164 autopsies consécutives, aussi bien la neuropathologie de type MA que la présence d'infarctus cérébraux étaient indépendamment associées à une démence. La probabilité de démence augmentait en fonction de la sévérité des lésions neuropathologiques de MA, et était plus importante en présence d'infarctus cérébraux. En revanche, il n'y avait pas d'interaction statistiquement significative entre MA et infarctus cérébraux, suggérant un effet plus additif que synergique (Schneider, Wilson, Bienias, Evans, & Bennett, 2004). Comme le dit Knopman (2005), « Il n'est peut-être pas possible dans un contexte neuropathologique de déterminer la contribution respective des lésions de MA et des lésions vasculaires, mais le point clé est que les deux sont importants. » Seules des études prospectives associant examen neurologique, neuropsychologie et imagerie sérielles, et autopsie pourront répondre aux questions encore posées. En France, l'étude des Trois-Cités s'est aussi donné l'objectif d'étudier la contribution des facteurs de risque vasculaire aux démences (Alpérovitch et al., 2002).

8. Évolution des concepts

Depuis les années 1990, le concept de démence vasculaire est donc très débattu. La participation des lésions vasculaires dans les démences a été tantôt surestimée, tantôt sous-estimée (Loeb & Meyer, 1996 ; Rao & Howard, 1998 ; De Reuck, Leys, & Bousser, 2001 ; Stewart, 2002). Cette controverse se poursuit, notamment du côté des tenants de l'importance de la contribution vasculaire dans les démences (Román, 2004 ; Korczyn, 2005).

Dès 1994, Hachinski proposait de ne plus retenir le terme de démence vasculaire (Hachinski, 1994), ou plutôt de l'élargir à un concept de « troubles cognitifs vasculaires » et de renoncer, pour les « démences » vasculaires au modèle de syndrome démentiel tel qu'il est défini pour la maladie d'Alzheimer (Bowler, 2000).

Au début des années 2000, deux revues vont expliciter ce concept élargi. En 2003, O'Brien et al. font une revue sur le « trouble cognitif vasculaire » (*vascular cognitive impairment*), le présentant comme un concept global qui balaie toutes les contributions vasculaires à une atteinte cognitive encéphalique, de l'infarctus stratégique à la classique démence multi-infarctus, et souligne la possibilité de troubles cognitifs vasculaires sans démence (O'Brien et al., 2003). La classification proposée de ces troubles cognitifs vasculaires figure dans le Tableau 9.

En 2004, Román propose quant à lui le terme de « désordres cognitifs vasculaires » (*vascular cognitive disorders*) (Román et al., 2004). Cette catégorie englobe les notions de « trouble cognitif d'origine vasculaire » (*vascular cognitive impairment*) et de démence vasculaire. Le trouble cognitif d'origine vasculaire est cette fois présenté comme un terme restreint aux sujets non déments (excluant donc la démence vasculaire) par analogie avec le concept de *mild cognitive impairment* considéré

Tableau 9 – Classification et causes des troubles cognitifs vasculaires (d'après O'Brien et al., 2003)
Classification and causes of vascular cognitive disorders
(adapted from O'Brien et al., 2003)

Démence post-accident vasculaire cérébral

Démences vasculaires :

- démence par infarctus multiples (démence vasculaire corticale) ;
- démence vasculaire ischémique sous-corticale (DVIS) ;
- démence par infarctus stratégique ;
- démence par hypoperfusion ;
- démence de cause hémorragique ;
- démence des artériopathies spécifiques.

Démences mixtes : maladie d'Alzheimer et démences vasculaires.
 Mild cognitive impairment (MCI) vasculaire.

comme stade précoce de MA. Ce terme de VCI serait en somme le MCI vasculaire sans démence. Il est toutefois un peu dommage que le terme « trouble cognitif d'origine vasculaire » soit employé dans deux significations différentes.

Dans les deux revues, il est souligné que l'atteinte cognitive vasculaire est plus dysexécutive que mnésique, et il est proposé une mise à jour des critères sur le plan neuropsychologique ne rendant plus obligatoire la notion de déclin mnésique.

9. Traitements

9.1. Prévention primaire

Des études épidémiologiques récentes suggèrent qu'elle pourrait s'appliquer dès l'âge moyen de la vie. Dans une étude de cohorte en Californie du Nord, 11 341 patients de programmes de soins de type Health Maintenance Organization (HMO), c'est-à-dire avec un accès au soin homogène, ont été suivis entre 1964 et 1973 (ils étaient alors âgés entre 40 et 44 ans) et retrouvés entre 1994 et 2003. On a identifié 885 cas de démence (sur dossiers) soit 7,8 % de l'échantillon. Le risque de développer une démence en fonction des facteurs de risque cardiovasculaires était, après ajustement sur âge, sexe, race et éducation : hypertension artérielle (OR : 1,20 ; IC₉₅ % : 1,01–1,44), hypercholestérolémie (OR : 1,39 ; IC₉₅ % : 1,18–1,63), diabète (OR : 1,34 ; IC₉₅ % : 1,09–1,64), le tabagisme était associé faiblement (OR : 1,14 ; IC₉₅ % : 0,99–1,34). Un score composite de risque cardiovasculaire associant les quatre facteurs de risque montrait une relation « dose-dépendante » avec la démence ; comparé aux sujets sans aucun facteur de risque vasculaire, le risque de survenue d'une démence progressait de 1,2 (un seul facteur de risque) à 2,63 (pour les quatre facteurs de risque) (Whitmer, Sidney, Selby, Johnston, & Yaffe, 2005).

Reste bien sûr à montrer que l'intervention sur ces facteurs de risque permettrait de réduire le risque de démence ultérieur. Peu d'études d'intervention existent, et c'est l'étude SYST-EUR qui en reste le modèle. En prévention primaire, l'étude SYST-EUR a montré chez le sujet âgé une réduction d'incidence de la survenue de démence chez les patients traités par un inhibiteur calcique pour une HTA systolique isolée (Forette et al., 2002).

9.2. En prévention secondaire

L'objectif est la prévention des accidents vasculaires cérébraux et le contrôle des facteurs de risque après un premier événement. L'étude Progress a montré que l'association perindopril (inhibiteur de l'enzyme de conversion) et d'indapamide (diurétique) était capable de réduire l'incidence du déclin cognitif sévère et de la démence dans un groupe de sujets suivis de façon prospective après un AVC (Tzourio et al., 2003). Les statines sont encore en cours d'évaluation dans cette indication (Erkinjuntti, Román, Gauthier, Feldman, & Rockwood, 2004).

9.3. Traitements symptomatiques

9.3.1. Inhibiteurs des cholinestérases (IchE)

De très nombreux traitements ont été essayés au cours des dernières décades, et la plupart n'ont pas été retenus. Un déficit cholinergique a été montré dans les DV par certains auteurs, et les lésions vasculaires pourraient interrompre les voies cholinergiques (Erkinjuntti et al., 2004). D'autres auteurs n'ont pas retrouvé de déficit cholinergique dans les démences vasculaires pures (Perry, Ziabreva, Perry, Aarsland, & Ballard, 2005). Quoiqu'il en soit, plusieurs grands essais d'inhibiteurs des cholinestérases ont eu lieu dans les DV.

9.3.1.1. *Donépézil*. Deux essais (307 et 308) randomisés, multicentriques, contre placebo durant 24 semaines dans la DV pure, rassemblant 1219 sujets atteints de DV probable (73 %) ou possible selon les critères NINDS-AIREN ont été publiés avec le donépézil. La plupart des sujets présentaient une démence post-AVC. Les sujets présentant une détérioration avant l'AVC avaient été exclus. Le groupe traité par donépézil s'est significativement amélioré sur l'ADAS-cog, le MMSE, la CIBIC-plus, à la dose de 5 mg, mais non à la dose de 10 mg. À la CDR (total des points), l'amélioration a eu lieu avec 10 mg, mais non avec 5 mg, ainsi que sur une échelle d'activités de vie quotidienne (ADFACTS). Les taux de sortie d'essai ont été de 15 % sous placebo, 18 % à 5 mg, et 28 % à 10 mg. Il n'y a pas eu de différence de résultats entre les groupes de DV probable et possible.

9.3.1.2. *Galantamine*. Un essai randomisé contre placebo a été réalisé dans un groupe de patients présentant une DV probable selon les critères du NINDS-AIREN ou une démence mixte selon les critères NINCDS-ADRDA de MA possible (MA et CVD), traités par galantamine 24 mg ($n = 396$) ou placebo ($n = 196$). Sur l'ensemble du groupe traité, une amélioration significative a été observée dans le groupe traité par rapport au placebo pour l'ADAS-cog, la CIBIC-plus, les activités de vie quotidienne (DAD) et troubles du comportement (NPI). Dans le sous-groupe démence mixte, une amélioration significative de l'ADAS-cog et de la CIBIC a été retrouvée dans le groupe traité ($n = 188$) par rapport au placebo ($n = 97$). Dans le sous-groupe DV pure, seule l'amélioration de l'ADAS-cog a été significative dans le groupe traité ($n = 171$) par rapport au groupe placebo ($n = 81$).

9.3.1.2.1. *Mémantine*. Ce modulateur des récepteurs NMDA a été administré dans deux larges études multicentriques randomisées contre placebo. L'étude MMM 300 a concerné 321 sujets atteints de DV selon les critères NINDS-AIREN, dont le

MMS était compris entre 12 et 20. Dans la population retenue pour l'analyse en intention de traiter, à 28 semaines, les 147 sujets du groupe traité par 20 mg de mémantine avaient des scores augmentés de 0,4 à l'ADAS-cog alors que le groupe placebo avait perdu 1,6 point (différence significative). La tendance à une amélioration de la CIBIC-Plus n'atteignait pas le seuil de significativité. L'amélioration de critères secondaires était significative pour le MMS, et le sous-score intellectuel de la Gottfries-Brane-Steen (GBS) une échelle composite (Orgogozo et al., 2002). Dans l'étude MMM 500, 277 sujets ont été inclus dans le groupe traité par mémantine et 271 dans le groupe placebo. À 28 semaines, le groupe traité avait un score augmenté de 0,53 point alors que le groupe placebo avait perdu 2,28 points (différence significative). Il n'existait pas de différences pour les autres échelles et scores CGI-C, MMS, GBS ou NOSGER. En poolant les résultats de ces deux études, il a été noté que les patients les plus atteints (MMS inférieur à 15) avaient plus bénéficié de la mémantine, ainsi que ceux qui avaient une atteinte des petits vaisseaux sous-corticaux sans infarctus corticaux associés (Erkinjuntti et al., 2004 ; Román et al., 2004).

9.3.1.2.2. *Nimodipine*. La nimodipine, après d'autres études peu concluantes, semble montrer dans une étude publiée récemment un discret bénéfice dans la démence vasculaire sous-corticale. Deux cent quarante-deux patients atteints de DV sous-corticale sur les critères ICD 10 et scanner cérébral ont reçu soit 90 mg de nimodipine, soit placebo. Deux cent trente patients (121 nimodipine, 109 placebo) ont été retenus pour l'analyse en intention de traiter. À 52 semaines, le score à la Sandoz Clinical Assessment Geriatric scale, le critère principal, ne différait pas significativement entre les deux groupes. En revanche, les patients sous nimodipine ont montré moins de détérioration de leur score MMS (3 points ou plus de moins qu'à l'état de base) (28,1 % versus 50,5 % ; $\text{Chi}^2 p < 0,01$) et de leur Global Deterioration Scale (GDS) ($p < 0,05$). Les sorties d'études et événements indésirables ont été significativement plus fréquents dans le groupe placebo, en particulier les événements cardiovasculaires (30 versus 13 ; RR : 2,26 ; IC₉₅ % : 1,11-4,60) et cérébrovasculaires (28 versus 10 ; RR : 2,48 ; IC₉₅ % : 1,23-4,98) (Pantoni et al., 2005).

Globalement, les effets des traitements symptomatiques des démences vasculaires paraissent plus modestes que ceux observés dans la MA, avec des « nombres de sujets à traiter » (*number needed to treat*) plus importants pour les DV que pour la MA (Erkinjuntti et al., 2004).

10. Conclusions

Les démences vasculaires sont multiples et couvrent une vaste étendue de situations, d'où la tendance actuelle qui préfère regrouper tous les désordres cognitifs d'origine vasculaire. Au sein de ces désordres cognitifs vasculaires, la démence vasculaire pure apparaît plus rare qu'on ne le pensait. En cas d'atteinte vasculaire cérébrale, la démence n'est pas obligatoire, d'où le concept de « déficit cognitif vasculaire ». Si démence il y a, elle n'est pas nécessairement à prédominance amnésique, mais plutôt dysexécutive. L'atteinte vasculaire cérébrale n'est souvent pas unique, mais associée à d'autres pour entraîner une démence, surtout chez

le sujet âgé : la part respective des différentes lésions cérébrales est un des enjeux des recherches actuelles. Enfin, les désordres cognitifs d'origine vasculaire sont potentiellement possibles à prévenir, et ce tôt dans la vie du sujet.

R É F É R E N C E S

- Aharon-Peretz, J., Daskovski, E., Mashiach, T., Kliot, D., & Tomer, R. (2003). Progression of dementia associated with lacunar infarctions. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 16, 71-77.
- Alexander, M. P., & Freedman, M. (1984). Amnesia after anterior communicans artery aneurysm rupture. *Neurology*, 34, 752-757.
- Alpérovitch, A., Amouyel, P., Dartigues, J. F., et al. (2002). Epidemiological studies on aging in France: from the PAQUID study to the Three-City study. *C R Biol*, 325, 665-672.
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed.). Washington DC, APA.
- Auer, D. P., Schirmer, T., Heidenreich, J. O., Herzog, J., Pütz, B., & Dichgans, M. (2001). Altered white and gray matter metabolism in CADASIL: a proton MR spectroscopy and 1H-MRSI study. *Neurology*, 56, 635-642.
- Ballard, C., Neill, D., O'Brien, J., McKeith, I. G., Ince, P., & Perry, R. (2000). Anxiety, depression and psychosis in vascular dementia: prevalence and associations. *J Affect Disord*, 59, 97-106.
- Ballard, C., O'Brien, J., Morris, C. M., Barber, R., Swann, A., Neill, D., et al. (2001). The progression of cognitive impairment in dementia with Lewy bodies, vascular dementia and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 16, 499-503.
- Barba, R., Castro, M. D., del Mar Morín, M., Rodríguez-Romero, R., Rodríguez-García, E., Cantón, R., et al. (2001). Prestroke dementia. *Cerebrovasc Dis*, 11, 216-224.
- Baron, J. C. (1998). Démences et troubles de la mémoire d'origine dégénérative : apport de l'imagerie fonctionnelle. *Rev Neurol (Paris)*, 154, 122-130.
- Baron, J. C., D'Antona, R., Pantano, P., Serdaru, M., Samson, Y., & Bousser, M. G. (1986). Effects of thalamic stroke on energy metabolism of the cerebral cortex. *Brain*, 109, 1243-1258.
- Baron, J. C., Levasseur, M., Mazoyer, B., et al. (1992). Thalamo-cortical diaschisis: PET study in humans. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 55, 935-942.
- Benson, D. F., Kuhl, D. E., Hawkins, R. A., Phelps, M. E., Cummings, J. L., & Tsai, S. Y. (1983). The fluorodeoxyglucose 18F scan in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Arch Neurol*, 40, 711-714.
- Benson, D. F., & Cummings, J. L. (1982). Angular gyrus syndrome simulating Alzheimer's disease. *Arch Neurol*, 39, 616-620.
- Bhatia, K. P., & Marsden, C. D. (1994). The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. *Brain*, 117, 145-147.
- Black, S., Román, G. C., Geldmacher, D. S., et al. Donepezil 307 Vascular Dementia Study Group. (2003). Efficacy and tolerability of donepezil in vascular dementia. Positive results of a 24-week, multicenter, interbational, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Stroke*, 34, 2323-2332.
- Bowler, J. V. (2000). Criteria for vascular dementia: replacing dogma with data. *Arch Neurol*, 57, 170-171.
- Brun, A. (1994). Pathology and pathophysiology of cerebrovascular dementia: pure subgroups of obstructive and hypoperfusive etiology. *Dementia*, 5, 145-147.
- Brun, A. (2000). In E. Chui, L. Gustafson, D. Ames, & M. F. Folstein (Eds.), *The neuropathology of vascular dementia*. London: Martin Dunitz.

- Cao, Y., D'Olhaberriague, L., Vikingstad, E. M., Levine, S. R., & Welch, K. M. (1998). Pilot study of functional MRI to assess cerebral activation of motor function after poststroke hemiparesis. *Stroke*, 29, 112-122.
- Chabriat, H., Pappata, S., Ostergaard, L., et al. (2000). Cerebral hemodynamics in CADASIL before and after acetazolamide challenge assessed with MRI bolus tracking. *Stroke*, 31, 1904-1912.
- Chabriat, H., Pappata, S., Poupon, C., et al. (1999). Clinical severity in CADASIL related to ultrastructural damage in white matter: in vivo study with diffusion tensor MRI. *Stroke*, 30, 2637-2643.
- Chollet, F., DiPiero, V., Wise, R. J., Brooks, D. J., Dolan, R. J., & Frackowiak, R. S. (1991). The functional anatomy of motor recovery after stroke in humans: a study with positron emission tomography. *Ann Neurol*, 29, 63-71.
- Chui, H., & Gonthier, R. (1999). Natural history of vascular dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord.*, 13(Suppl. 3), S124-S130.
- Chui, H. C., Victoroff, J. I., Margolin, D., Jagust, W., Shankle, R., & Katzman, R. (1992). Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers. *Neurology*, 42(3 Pt 1), 473-480.
- Chui, H. (2005). Neuropathology lessons in dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord.*, 19, 45-52.
- Cohen, R. A., Paul, R. H., Zawacki, T. M., et al. (2001). Single photon emission computed tomography, magnetic resonance imaging hyperintensity, and cognitive impairments in patients with vascular dementia. *J Neuroimaging*, 11, 253-260.
- Cohen-Mansfield, J., Gruber-Baldini, A. L., Culpepper, W. J., & Werner, P. (1996). Longitudinal changes in cognitive functioning in adult day care participants. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 9, 30-38.
- Cummings, J. L. (1997). The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology*, 48, S10-S16.
- De Carli, C., Murphy, D. G., Tranh, M., et al. (1995). The effect of white matter hyperintensity volume on brain structure, cognitive performance, and cerebral metabolism of glucose in 51 healthy adults. *Neurology*, 45, 2077-2084.
- De Figueiredo, R. J., Shankle, W. R., Maccato, A., Dick, M. B., Mundkur, P., Mena, I., et al. (1995). Neural-network based classification of cognitively normal, demented, Alzheimer's disease and vascular dementia from brain SPECT data. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 92, 5530-5534.
- De Reuck, J., Van Aken, J., Decoo, D., Strijckmans, K., & Lehmahieu, I. (1991). Cerebral blood flow and oxygen metabolism in leuko-araïosis. A positron emission tomography study. *Cerebrovasc Dis*, 1, 25-30.
- De Reuck, J., Leys, D., & Bousser, M. G. (2001). Vascular dementia. *Rev Neurol (Paris)*, 157, 338-343.
- DeCarli, C. (2004). Vascular factors in dementia: an overview. *J Neurol Sci*, 226, 19-23.
- Delpia, P., Zatorre, R., Meyer, E., Geraud, G., Bes, A., Etheir, R., et al. (1990). Leucoaraïose et dysfonctionnement frontal précoce chez le sujet âgé non dément : approche neuropsychologique et par la caméra à positons. In A. Bes & G. Geraud (Eds.), *Cerveau et hypertension artérielle*. Paris: J Libbey.
- Di Carlo, A., Baldereschi, M., Amaducci, L., et al. (2002). Incidence of dementia, Alzheimer's disease, and vascular dementia in Italy. The ILSA study. *J Am Geriatr Soc*, 50, 41-48.
- Drachman, D. A. (1993). New criteria for the diagnosis of vascular dementia: do we know enough yet? *Neurology*, 43, 243-245.
- Erkinjuntti, T., Román, G., & Chui, H. (2002). Diagnostic criteria. In T. Erkinjuntti & Gauthier (Eds.), *Vascular cognitive impairment* (pp. 43-57). New York: Martin Dunitz.
- Erkinjuntti, T., Román, G., Gauthier, S., Feldman, H., & Rockwood, K. (2004). Emerging therapies for vascular dementia and vascular cognitive impairment. *Stroke*, 35, 1010-1017.
- Fein, G., Di Sclafani, V., Tanabe, J., et al. (2000). Hippocampal and cortical atrophy predict dementia in subcortical ischemic vascular disease. *Neurology*, 55, 1626-1635.
- Feydy, A., Carlier, R., Roby-Brami, A., et al. (2002). Longitudinal study of motor recovery after stroke: recruitment and focusing of brain activation. *Stroke*, 33, 1610-1617.
- Fischer, P., Gatterer, G., Marterer, A., Simanyi, M., & Danielczyk, W. (1990). Course characteristics in the differentiation of dementia of the Alzheimer type and multi-infarct dementia. *Acta Psychiatr Scand*, 81, 551-553.
- Fitzpatrick, A. L., Kuller, L. H., Ives, D. G., et al. (2004). Incidence and prevalence of dementia in the Cardiovascular Health study. *J Am Geriatr Soc*, 52, 195-204.
- Forette, F., Seux, M. L., Staessen, J. A., et al. Systolic Hypertension in Europe Investigators. (2002). The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med*, 162, 2046-2052.
- Frackowiak, R. S., Pozzilli, C., Legg, N. J., Du Boulay, G. H., Marshall, J., Lenzi, G. L., et al. (1981). Regional cerebral oxygen supply and utilization in dementia. A clinical and physiological study with oxygen-15 and positron emission tomography. *Brain*, 104, 753-778.
- Freels, S., Nyenhuis, D. L., & Gorelick, P. B. (2002). Predictors of survival in African American patients with AD, VaD, or stroke without dementia. *Neurology*, 59, 1146-1153.
- Galasko, D., Bennett, D., Sano, M., Ernesto, C., Thomas, R., Grundman, M., et al. (1997). An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 11(suppl 2), S33-S39.
- Gauthier, S., & Ferris, L. E. (2001). Outcome measures for probable vascular dementia and Alzheimer's disease with cerebrovascular disease. *Int J Clin Psychiatry*, 120(Suppl.), S29-S39.
- Gauthier, S., Rockwood, K., Gélinas, I., et al. (1999). Outcome measures for the study of activities of daily living in vascular dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 13(Suppl. 3), S143-S147.
- Gélinas, I., Gauthier, L., McIntyre, M., & Gauthier, S. (1999). Development of a functional measure for persons with Alzheimer's disease: the disability assessment for dementia. *Am J Occup Ther*, 53, 471-481.
- Godefroy, O., Rousseaux, M., Pruvo, J. P., Cabaret, M., & Leys, D. (1994). Neuropsychological changes related to unilateral lenticulostriate infarcts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 57, 480-485.
- Gold, G., Bouras, C., & Canuto, A. (2002). Clinicopathological validation study of four sets of clinical criteria for vascular dementia. *Am J Psychiatry*, 159, 82-87.
- Hachinski, V. (1994). Vascular dementia: a radical redefinition. *Dementia*, 5, 130-132.
- Hachinski, V. C., Iliff, L. D., Zilhka, E., et al. (1975). Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol*, 32, 632-637.
- Hachinski, V. C., Lassen, N. A., & Marshall, J. (1974). Multi-infarct dementia: a cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet*, 2, 207-209.
- Hachinski, V., Potter, P., & Merskey, H. (1987). Leuko-araïosis. *Arch Neurol*, 44, 21-23.
- Hénon, H., Durieu, I., Guerouaou, D., Lebert, F., Pasquier, F., & Leys, D. (2001). Poststroke dementia: incidence and relationship to prestroke cognitive decline. *Neurology*, 57, 1216-1222.
- Herminghaus, S., Frölich, L., Gorriz, C., et al. (2003). Brain metabolism in Alzheimer disease and vascular dementia

- assessed by in vivo proton magnetic resonance spectroscopy. *Psychiatry Res*, 123, 183-190.
- Howard, R. (2005). Vascular cognitive impairment: preventable dementia. *Am J Psychiatry*, 162, 199-200.
- Jellinger, K. A., & Attems, J. (2005). Prevalence and pathogenic role of cerebrovascular lesions in Alzheimer disease. *J Neurol Sci*, 229-230, 37-41.
- Johansen-Berg, H., Rushworth, M. F., Bogdanovic, M. D., Kischka, U., Wimalaratna, S., & Matthews, P. M. (2002). The role of ipsilateral premotor cortex in hand movement after stroke. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99, 14518-14523.
- Jones, D. K., Lythgoe, D., Horsfield, M. A., Simmons, A., Williams, S. C., & Markus, H. S. (1999). Characterization of white matter damage in ischemic leukoaraiosis with diffusion tensor MRI. *Stroke*, 30, 393-397.
- Kalaria, R., & Ballard, C. (1999). Overlap between pathology of Alzheimer disease and vascular disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 13(Suppl. 3), S115-S123.
- Kay, D. W., Forster, D. P., & Newens, A. J. (2000). Long-term survival, place of death, and death certification in clinically diagnosed pre-senile dementia in northern England. Follow-up after 8-12 years. *Br J Psychiatry*, 177, 156-162.
- Kerrouche, N., Herholz, K., Mielke, R., Holthoff, V., & Baron, J. C. (2006). 18FDG PET in vascular dementia: differentiation from Alzheimer's disease using voxel-based multivariate analysis. *J Cereb Blood Flow Metab*, 26, 1213-1221.
- Knopman, D. (2005). Commentary. Treatment of hypertension and prevention of dementia by Olivier Hanon and Françoise Forette. *Alzheimer Dementia*, 1, 41-42.
- Korczyn, A. D. (2005). The underdiagnosis of the vascular contribution to dementia. *J Neurol Sci*, 229-30, 3-6.
- Kunik, M. E., Huffman, J. C., Bharani, N., Hillman, S. L., Molinari, V. A., & Orengo, C. A. (2000). Behavioral disturbances in geropsychiatric inpatients across dementia types. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 13, 49-52.
- Kuwert, T., Hennerici, M., Langen, K. J., Aulich, A., Herzog, H., Sitzer, M., et al. (1991). Regional cerebral glucose consumption measured by positron emission tomography in patients with unilateral thalamic infarction. *Cerebrovasc Dis*, 1, 327-336.
- Laplane, D., Lévassieur, M., Pillon, B., et al. (1989). Obsessions-compulsions and behavioural changes with basal ganglia bilateral lesions: a neuropsychological, magnetic resonance, and positron tomography study. *Brain*, 112, 699-725.
- Letenneur, L., Commenge, D., Dartigues, J. F., & Barberger-Gateau, P. (1994). Incidence of dementia and Alzheimer's disease in elderly community residents of south-western France. *Int J Epidemiol*, 23, 1256-1261.
- Lévassieur, M., Baron, J. C., Sette, G., et al. (1992). Brain energy metabolism in bilateral paramedian thalamic infarcts. A positron emission tomography study. *Brain*, 115, 795-807.
- Lobo, A., Launer, L. J., Fratiglioni, L., et al. (2000). Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurology*, 54(Suppl. 5), S4-S9.
- Loeb, C. (1995). The history of vascular dementia. *J Hist Neurosci*, 4, 121-126.
- Loeb, C., & Meyer, J. S. (1996). Vascular dementia: still a debatable entity? *J Neurol Sci*, 143, 31-40.
- Lopez, O. L., Kuller, L. H., Fitzpatrick, A., Ives, D., Becker, J. T., & Beauchamp, N. (2003). Evaluation of dementia in the cardiovascular health cognition study. *Neuroepidemiology*, 22, 1-12.
- Lopez, O. L., Larumbe, M. R., Becker, J. T., Rezek, D., Rosen, J., Klunk, W., et al. (1994). Reliability of NINDS-AIREN clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia. *Neurology*, 44, 1240-1245.
- Lyketsos, C. G., Steinberg, M., Tschanz, J. T., Norton, M. C., Steffens, D. C., & Breitner, J. C. (2000). Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County study on memory in aging. *Am J Psychiatry*, 157, 708-714.
- MacKay, S., Meyerhoff, D. J., Constans, J. M., Norman, D., Fein, G., & Weiner, M. W. (1996). Regional gray and white matter metabolite differences in subjects with AD, with subcortical ischemic vascular dementia, and elderly controls with 1H magnetic resonance spectroscopic imaging. *Arch Neurol*, 53, 167-174.
- Mäntylä, R., Erkinjuntti, T., Salonen, O., Aronen, H. J., Peltonen, T., Pohjasvaara, T., et al. (1997). Variable agreement between visual rating scales for white matter hyperintensities on MRI. Comparison of 13 rating scales in a poststroke cohort. *Stroke*, 28, 1614-1623.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology*, 34, 939-944.
- Meguro, K., Doi, C., Ueda, M., et al. (1991). Decreased cerebral glucose metabolism associated with mental deterioration in multi-infarct dementia. *Neuroradiology*, 33, 305-309.
- Meguro, K., Hatazawa, J., Yamaguchi, T., et al. (1990). Cerebral circulation and oxygen metabolism associated with subclinical periventricular hyperintensity as shown by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*, 28, 378-383.
- Mendez, M. F., Ottowitz, W., Brown, C. V., Cummings, J. L., Perryman, K. M., & Mandelkern, M. A. (1999). Dementia with leukoaraiosis: clinical differentiation by temporoparietal hypometabolism on FDG-PET imaging. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 10, 518-525.
- Meyer, J. S., Muramatsu, K., Mortel, K. F., Obara, K., & Shirai, T. (1995). Prospective CT confirms differences between vascular and Alzheimer's dementia. *Stroke*, 26, 735-742.
- Mielke, R., Herholz, K., Grond, M., Kessler, J., & Heiss, W. D. (1992). Severity of vascular dementia is related to volume of metabolically impaired tissue. *Arch Neurol*, 49, 909-913.
- Mielke, R., Pietrzyk, U., Jacobs, A., et al. (1994). HMPAO SPET and FDG PET in Alzheimer's disease and vascular dementia: comparison of perfusion and metabolic pattern. *Eur J Nucl Med*, 21, 1052-1060.
- Mikol, J., & Vallat-Decouvelaere, A. V. (2000). Vascular dementia. *Ann Pathol*, 20, 470-478.
- Mohs, R., Rosen, W. G., & Davis, K. L. (1983). The Alzheimer's Disease Assessment Scale: an instrument for assessing treatment efficacy. *Psychopharmacol Bull*, 19, 448-450.
- Molko, N., Pappata, S., Mangin, J. F., Poupon, F., LeBihan, D., Bousser, M. G., et al. (2002). Monitoring disease progression in CADASIL with diffusion magnetic resonance imaging: a study with whole brain histogram analysis. *Stroke*, 33, 2902-2908.
- Mukamal, K. J., Kuller, L. H., Fitzpatrick, A. L., Longstreth, W. T., Mittleman, M. A., & Siscovick, D. S. (2003). Prospective study of alcohol consumption and risk of dementia in older adults. *JAMA*, 289, 1405-1413.
- Mungas, D., Reed, B. R., Ellis, W. G., & Jagust, W. J. (2001). The effects of age on rate of progression of Alzheimer disease and dementia with associated cerebrovascular disease. *Arch Neurol*, 58, 1243-1247.
- Nagy, Z., Esiri, M. M., Jobst, K. A., et al. (1997). The effects of additional pathology on the cognitive deficit in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 56, 165-170.
- Natté, R., Maat-Schieman, M. L., Haan, J., Bornebroek, M., Roos, R. A., & van Duinen, S. G. (2001). Dementia in hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis-Dutch type is associated with cerebral amyloid angiopathy but is independent of plaques and neurofibrillary tangles. *Ann Neurol*, 50, 765-772.

- Nyenhuis, D. L., & Gorelick, P. B. (1998). Vascular dementia: a contemporary review of epidemiology, diagnosis, prevention, and treatment. *J Am Geriatr Soc*, 46, 1437-1448.
- Nyenhuis, D. L., Gorelick, P. B., Freels, S., & Garron, D. C. (2002). Cognitive and functional decline in African Americans with VaD, AD, and stroke without dementia. *Neurology*, 58, 56-61.
- O'Brien, J. T., Erkinjuntti, T., Reisberg, B., et al. (2003). Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol*, 2, 89-98.
- O'Brien, J., & Lilienfeld, S. (2002). Relevant clinical outcomes in probable vascular dementia and Alzheimer's disease with cerebrovascular disease. *J Neurol Sci*, 203-204, 41-48.
- Orgogozo, J. M., Rigaud, A. S., Stöfler, A., Möbius, H. J., & Forette, F. (2002). Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia. A randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke*, 33, 1834-1839.
- Ostbye, T., Hill, G., & Steenhuis, R. (1999). Mortality in elderly Canadians with and without dementia, a 5-year follow-up. *Neurology*, 53, 521-526.
- Ott, A., Breteler, M. M., van Harskamp, F., et al. (1995). Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education. The Rotterdam study. *BMJ*, 310, 970-973.
- Pantoni, L., del Ser, T., Sogliani, A. G., Amigoni, S., Spadari, G., Binelli, D., et al. (2005). Efficacy and safety of nimodipine in subcortical vascular dementia: a randomized placebo-controlled trial. *Stroke*, 36, 619-624.
- Pappata, S., Mazoyer, B., Tran Dinh, S., Cambon, H., Levasseur, M., & Baron, J. C. (1990). Cortical and cerebellar hypometabolic effects of capsular, thalamo-capsular, and thalamic stroke: a positron tomography study. *Stroke*, 21, 519-524.
- Pasquier, F., & Leys, D. (1997). Why are stroke patients prone to develop dementia? *J Neurol*, 244, 135-142.
- Patterson, M. B., Mack, J. L., Neundorfer, M. M., Martin, R. J., Smyth, K. A., & Whitehouse, P. J. (1992). Assessment of functional ability in Alzheimer's disease: a review and a preliminary report on the Cleveland scale for activities of daily living. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 6, 145-163.
- Perry, E., Ziabreva, I., Perry, R., Aarsland, D., & Ballard, C. (2005). Absence of cholinergic deficits in "pure" vascular dementia. *Neurology*, 64, 132-133.
- Pohjasvaara, T., Mäntylä, R., Salonen, O., et al. (2000). How complex interactions of ischemic brain infarcts, white matter lesions, and atrophy relate to post-stroke dementia. *Arch Neurol*, 57, 1295-1300.
- Ramaroson, H., Helmer, C., Barberger-Gateau, P., Letenneur, L., & Dartigues, J. F. PAQUID. (2003). Prévalence de la démence et de la maladie d'Alzheimer chez les personnes de 75 ans et plus : données réactualisées de la cohorte Paquid. *Rev Neurol (Paris)*, 159, 405-411.
- Rao, R., & Howard, R. (1998). Vascular dementia: dead or alive? *Int J Geriatr Psychiatry*, 13, 277-284.
- Reddy, H., De Stefano, N., Mortilla, M., Federico, A., & Matthews, P. M. (2002). Functional reorganization of motor cortex increases with greater axonal injury from CADASIL. *Stroke*, 33, 502-508.
- Reisberg, B., Borenstein, J., Salob, S. P., Ferris, S. H., Franssen, E., & Georgotas, A. (1987). Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: phenomenology and treatment. *J Clin Psychiatry*, 48, 9-15.
- Rockwood, K., Wentzel, C., Hachinski, V., Hogan, D. B., MacKnight, C., & McDowell, I. (2000). Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. *Neurology*, 54, 447-451.
- Román, G. (2001). Diagnosis of vascular dementia and Alzheimer's disease. *Int J Clin Pract*, 120, 9-13.
- Román, G. C., Erkinjuntti, T., Wallin, A., Pantoni, L., & Chui, H. C. (2002). Subcortical ischaemic vascular dementia. *Lancet Neurol*, 1, 426-436.
- Royall, D. R., Mahurin, R. K., & Gray, K. F. (1992). Bedside assessment of executive cognitive impairment: the executive interview. *J Am Geriatr Soc*, 40, 1221-1226.
- Román, G. C., & Royall, D. R. (1999). Executive control function: a rational basis for the diagnosis of vascular dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 13, S69-S80.
- Román, G. C., & Royall, D. R. (2004). A diagnostic dilemma: is "Alzheimer's dementia" Alzheimer's disease, vascular dementia, or both? *Lancet Neurol*, 3, 141.
- Román, G. C. (2004). Facts, myths, and controversies in vascular dementia. *J Neurol Sci*, 226, 49-52.
- Román, G. C., Sachdev, P., Royall, D. R., et al. (2004). Vascular cognitive disorder: a new diagnostic category updating vascular cognitive impairment and vascular dementia. *J Neurol Sci*, 226, 81-87.
- Román, G. C., Tatemichi, T. K., Erkinjuntti, T., et al. (1993). Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*, 43, 250-260.
- Ruitenbergh, A., van Swieten, J. C., Witteman, J. C., Mehta, K. M., van Duijn, C. M., Hofman, A., et al. (2002). Alcohol consumption and risk of dementia: the Rotterdam study. *Lancet*, 359, 281-286.
- Sabri, O., Ringelstein, E. B., Hellwig, D., et al. (1999). Neuropsychological impairment correlates with hypoperfusion and hypometabolism but not with severity of white matter lesions on MRI in patients with cerebral microangiopathy. *Stroke*, 30, 556-566.
- Salmon, E., Sadzot, B., Maquet, P., et al. (1994). Differential diagnosis of Alzheimer's disease with PET. *J Nucl Med*, 35, 391-398.
- Schneider, J. A., Wilson, R. S., Bienias, J. L., Evans, D. A., & Bennett, D. A. (2004). Cerebral infarctions and the likelihood of dementia from Alzheimer disease pathology. *Neurology*, 62, 1148-1155.
- Shyu, W. C., Lin, J. C., Shen, C. C., Hsu, Y. D., Lee, C. C., Shiah, I. S., et al. (1996). Vascular dementia of Binswanger's type: clinical, neuroradiological and SPECT-HMPAO study. *Eur J Nucl Med*, 23, 1338-1344.
- Snowdon, D. A., Greiner, L. H., Mortimer, J. A., Riley, K. P., Greiner, P. A., & Markesbery, W. R. (1997). Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer's disease. The Nun study. *JAMA*, 277, 813-817.
- Starkstein, S. E., Sabe, L., Vazquez, S., et al. (1996). Neuropsychological, psychiatric, and cerebral blood flow findings in vascular dementia and Alzheimer's disease. *Stroke*, 27, 408-414.
- Stewart, R. (2002). Vascular dementia: a diagnosis running out of time. *Br J Psychiatry*, 180, 152-156.
- Sultzer, D. L., Mahler, M. E., Cummings, J. L., Van Gorp, W. G., Hinkin, C. H., & Brown, C. (1995). Cortical abnormalities associated with subcortical lesions in vascular dementia. *Arch Neurol*, 52, 773-780.
- Szelies, B., Herholz, K., Pawlik, G., Karbe, H., Hebold, I., & Heiss, W. D. (1991). Widespread functional effects of discrete thalamic infarction. *Arch Neurol*, 48, 178-182.
- Talbot, P. (1998). A clinical role for HMPAO-SPECT in the investigation of dementia? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 64, 306-313.
- Tatemichi, T. K., Desmond, D. W., Mayeux, R., et al. (1992). Dementia after stroke: baseline frequency, risks, and clinical features in a hospital cohort. *Neurology*, 42, 1185-1193.
- Teunisse, S., Derix, M. M., & van Crevel, H. (1991). Assessing the severity of dementia. Patient and caregiver. *Arch Neurol*, 48, 274-277.
- Tournier-Lasserre, E., Joutel, A., Melki, J., et al. (1993). Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts

- and leukoencephalopathy maps to chromosome 19q12. *Nat Genet*, 3, 256–259.
- Tzourio, C., Anderson, C., Chapman, N., Woodward, M., Neal, B., MacMahon, S., et al. Progress Collaborative Group. (2003). Effects of blood pressure lowering with and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Int Med*, 163, 1069–1075.
- van Swieten, J. C., Hijdra, A., Koudstaal, P. J., & van Gijn, J. (1990). Grading white matter lesions on CT and MRI: a simple scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 53, 1080–1083.
- Vetter, P. H., Krauss, S., Steiner, O., Kropp, P., Möller, W. D., Moises, H. W., et al. (1999). Vascular dementia versus dementia of Alzheimer's type: do they have differential effects on caregiver's burden? *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 54, S93–S98.
- Wahlund, L. O., Barkhof, F., Fazekas, F., et al. European Task Force on Age-Related White Matter Changes. (2001). A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke*, 28, 1318–1322.
- Waldman, A. D., & Rai, G. S. (2003). The relationship between cognitive impairment and *in vivo* metabolite ratios in patients with clinical Alzheimer's disease and vascular dementia: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Neuroradiology*, 45, 507–512.
- Waldman, A. D., Rai, G. S., McConnell, J. R., Chaudry, M., & Grant, D. (2002). Clinical brain proton magnetic resonance spectroscopy for management of Alzheimer's and sub-cortical ischemic vascular dementia in older people. *Arch Gerontol Geriatr*, 35, 137–142.
- Weiller, C., Chollet, F., Friston, K. J., Wise, R. J., & Frackowiak, R. S. (1992). Functional reorganization of the brain in recovery from striatocapsular infarction in man. *Ann Neurol*, 31, 463–472.
- Whitmer, R. A., Sidney, S., Selby, J., Johnston, S. C., & Yaffe, K. (2005). Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology*, 64, 277–281.
- Wilkinson, D., Doody, R., Helme, R., Taubman, K., Mintzer, J., Kertesz, A., et al. Donepezil 308 Study Group. (2003). Donepezil in vascular dementia. *Neurology*, 61, 479–486.
- Wolfson, C., Wolfson, D. B., Asgharian, M., et al. (2001). A reevaluation of the duration of survival after the onset of dementia. *N Engl J Med*, 12, 1111–1116.
- Yang, D. W., Kim, B. S., Park, J. K., Kim, S. Y., Kim, E. N., & Sohn, H. S. (2002). Analysis of cerebral blood flow of subcortical vascular dementia with single photon emission computed tomography: adaptation of statistical parametric mapping. *J Neurol Sci*, 203–204, 199–205.
- Yao, H., Sadoshima, S., Kuwabara, Y., Ichiya, Y., & Fujishima, M. (1990). Cerebral blood flow and oxygen metabolism in patients with vascular dementia of the Binswanger type. *Stroke*, 21, 1694–1699.
- Yoshikawa, T., Murase, K., Oku, N., et al. (2003). Heterogeneity of cerebral blood flow in Alzheimer disease and vascular dementia. *AJNR Am J Neuroradiol*, 24, 1341–1347.
- Zekry, D., Duyckaerts, C., Belmin, J., Geoffre, C., Herrmann, F., Moulias, R., et al. (2003). The vascular lesions in vascular and mixed dementia: the weight of functional neuroanatomy. *Neurobiol Aging*, 24, 213–219.
- Zuendorf, G., Kerrouche, N., Herholz, K., & Baron, J. C. (2003). An efficient principal component analysis for multivariate 3D voxel-based mapping of brain functional imaging data sets, as applied to FDG-PET and normal aging. *Human Brain Mapp*, 18, 13–21.