UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Archive ouverte UNIGE
https://archive-ouverte.unige.ch

Thèse 2005

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

# Critères diagnostiques de la démence vasculaire : une étude de validité dans une population de nonagénaires et centenaires

Bacchetta, Jean-Pierre

**How to cite**

BACCHETTA, Jean-Pierre. Critères diagnostiques de la démence vasculaire : une étude de validité dans une population de nonagénaires et centenaires. Doctoral Thesis, 2005. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:374

This publication URL: https://archive-ouverte.unige.ch/unige:374
Publication DOI: 10.13097/archive-ouverte/unige:374

© This document is protected by copyright. Please refer to copyright holder(s) for terms of use.

**UNIVERSITE DE GENEVE** **FACULTE DE MEDECINE**

Section de médecine clinique
Département de psychiatrie
Service de psychiatrie adulte

Thèse préparée sous la direction du Professeur Panteleimon GIANNAKOPOULOS

---

# CRITERES DIAGNOSTIQUES DE LA DEMENCE VASCULAIRE : ETUDE DE VALIDITE DANS UNE POPULATION DE NONAGENAIRES ET CENTENAIRES

**Thèse**
**Présentée à la Faculté de Médecine**
**De l'Université de Genève**
**Pour obtenir le grade de Docteur en médecine**

Par

**Jean-Pierre BACCHETTA**

De

**Genève**

**Thèse n° 10450**

**Genève**

**2005**

# REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier chaleureusement Monsieur le Professeur Panteleimon Giannakopoulos qui a suivi mon travail avec patience et précision.

Je remercie également le Dr Gabriel Gold pour sa contribution et sa disponibilité ainsi que la Dre E. Kövari qui a effectué le travail très important des examens neuropathologiques, enfin je remercie le Dr Marco Merlo pour son précieux soutien.

# TABLE DES MATIERES


| | PAGES |
|---|---|
| **RESUME** | **4** |
| **INTRODUCTION** | **5** |
| **a. Evolution historique du concept de démence vasculaire** | **5** |
| **b. Epidémiologie et facteurs de risques** | **9** |
| **c. Le diagnostic clinique** | **11** |
| **d. Le concept de démence mixte** | **15** |
| **e. Validation neuropathologique des critères cliniques** | **17** |
| **f. Corrélations clinico-pathologiques à l'âge très avancé** | **18** |
| **OBJECTIFS DE L'ETUDE** | **22** |
| **PATIENTS ET METHODE** | **23** |
| **a. Description de la série** | **23** |
| **b. Evaluation neuropathologique** | **23** |
| **c. Analyse statistique** | **25** |
| **PRESENTATION DES RESULTATS** | **25** |
| **COMMENTAIRES** | **30** |
| **CONCLUSION** | **33** |
| **Références** | **34** |

# RESUME

De nombreuses études neuropathologiques antérieures ont démontré une relation importante entre le développement de pathologies macrovasculaires et la baisse des fonctions cognitives chez les individus très âgés. Nous avons mené une étude clinicopathologique portant sur 110 nonagénaires et centenaires avec démence, afin d'explorer la validité des critères cliniques de démence vasculaire dans ce groupe particulier d'âge. Nous avons également obtenu les valeurs de sensibilité et spécificité pour les critères *State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Center* (ADDTC) ainsi que *National Institute for Neurological Disorders and Stroke avec l'Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement (NINDS-AIREN)* tous deux pour la démence vasculaire possible en comparaison avec le traditionnel Hachinski Ischemic Score (HIS). Les trois sets de critères ont montré des valeurs de sensibilité comparables allant de 0,56 à 0,58. Les valeurs de spécificité étaient respectivement de 0,74 0,73 et 0,66. Nous avons trouvé une importante baisse de sensibilité liée à l'âge des critères ADDTC principalement en raison du fait que 42% des cas de démence vasculaire confirmés à l'examen neuropathologique ne présentaient ni anamnèse ni éléments cliniques en faveur d'un AVC unique. Par ailleurs 30% des démences mixtes ont été diagnostiquées comme ayant une démence vasculaire tant à l'aide des critères ADDTC que NINDS-AIREN. Cette proportion atteignait 45,9% pour le HIS. Nos résultats démontrent que l'introduction des nouveaux critères diagnostique pour la démence vasculaire possible chez les individus très âgés n'apporte pas un gain substantiel de sensibilité en comparaison au HIS. De même l'exclusion des cas de démence mixte représente la principale faiblesse des trois sets de critères étudiés.

# INTRODUCTION

## a. Evolution historique du concept de démence vasculaire

La démence représente l'un des troubles les plus importants, au sein de nos populations vieillissantes. Il est généralement reconnu, qu'à partir de l'âge de 65 ans la prévalence de la démence double tous les cinq ans et que plus de 20% de la population âgée de plus de 85 ans souffre de démence (Hébert et coll, 1995).

Le terme de démence (du latin : dementia) regroupe des syndromes de perte des fonctions cognitives et de troubles du comportement en lien avec des atteintes cérébrales organiques d'étiologie variée (Tableau 1).

Jusqu'en 1950, on considérait généralement que la cause principale de démence résidait en une ischémie chronique du tissu cérébral résultant d'un « durcissement » des artères cérébrales. En 1951, Fischer (1951) observe que la démence sénile ne serait pas liée à l'artériosclérose cérébrale. On assiste alors à un important regain d'intérêt pour les découvertes d'Aloïs Alzheimer datant du début du XXe siècle. Vont suivre des progrès considérables dans la description et la compréhension de possibles mécanismes impliqués sur le plan génétique et neuropathologique de la Maladie d'Alzheimer, que l'on définit comme une maladie dégénérative primaire.

C'est également le même Aloïs Alzheimer ainsi que Klippel et Binswanger qui, à la fin du XIXe siècle, sont à l'origine du concept de démence associée à une maladie athéromateuse des artères cérébrales. De nombreuses dénominations ont été utilisées au début du XXe siècle pour décrire la démence vasculaire ; la démence par infarctus multiples, mais encore la démence artérioscléreuse, la psychose avec artériosclérose cérébrale, ou encore la psychose artérioscléreuse.

A la fin des années 1960, les travaux de Tomlinson soulignent l'importance du rôle joué par les infarctus entraînant une perte de tissu cérébral (Tomlinson et al., 1970) ; la démence apparaîtrait donc, à partir d'un seuil de volume de tissu cérébral lésé. En 1974, Hachinski et collègues (1974) proposent le terme de démence par infarctus multiples (multiple infarct dementia), pour décrire un processus de démence résultant de multiples accidents vasculaires cérébraux d'origine thromboembolique.

La conceptualisation récente de la démence vasculaire implique une détérioration des fonctions cognitives liée à une occlusion des artères cérébrales ainsi qu'à une perte de tissu cérébral, relevant d'un ensemble hétérogène de mécanismes comme les infarctus multiples, l'infarctus unique de grande taille dans un territoire cérébral spécifique, l'état « lacunaire » et l'encéphalopathie sous-corticale de Binswanger, les syndromes d'hypoperfusion cérébrale et l'hémorragie cérébrale (Tableau 2).

C'est bien pour rendre compte de la grande variété des mécanismes physiopathologiques à l'origine des lésions vasculaires que le terme de démence vasculaire est de plus en plus largement accepté dans le courant des années 1980 (Loeb, 1985 ; Meyer et coll., 1988 ; O'Brien, 1994). Plus récemment, l'emploi du terme de démence vasculaire s'impose comme étant le plus approprié pour décrire les syndromes cliniques comprenant un dysfonctionnement intellectuel acquis, dont le début peut être directement corrélé avec l'apparition de lésions vasculaires cérébrales à la neuroimagerie, qu'elles soient de nature ischémiques ou hémorragiques (Chiu et coll., 1992 ; Roman et coll., 1993 ; Erkinjuntti et coll., 1993).

L'accent mis sur l'identification des anomalies cérébrales structurelles consécutives à la souffrance ischémique représente indéniablement un tenant important qui influence tant la recherche d'outils diagnostique que la recherche de validations des corrélations clinicopathologiques. En effet, une multitude de lésions vasculaires (notamment de type microvasculaire et lacunaire) sont observées dans les cerveaux vieillissants. Leur lien causal de ces lésions avec une détérioration cognitive est loin de faire l'unanimité. Le débat sur le type de lésions vasculaires capables de causer une démence n'est pas que théorique, mais comporte un important enjeu thérapeutique et de prévention. Dans le chapitre suivant, nous résumerons les évidences épidémiologiques qui concernent la prévention primaire proposée afin d'éviter le développement de ces lésions.

*Tableau 1 :*Classification des syndromes démentiels.

(selon Loeb 1988)

| | |
|---|---|
| 1.(a) | *Démence neurodégénérative primaire* (maladies d'Alzheimer, corps de Lewy, maladie de Pick) |
| 1.(b) | *Démence primaire origine indéterminée* (dysphasie progressive primaire, démence frontale, dégénérescence cortico-basale) |
| 1.(c) | *Autres démences neurodégénératives* : (maladies de Hallevorden-Spatz, Huntington, Parkinson, paralysie supra-nucléaire progressive, etc.) |
| 2. | *Démence vasculaire* (infarctus multiples, lacunes multiples, maladie de Binswanger, CADASIL, infarctus en territoire spécifique, anévrisme, arrêt cardiaque). |
| 3. | Troubles métaboliques (maladies hépatiques, urémie, hypoglycémie, etc.) |
| 4. | Maladies endocrinologiques (myxœdème, hypopituitarisme) |
| 5. | Hydrocéphalie à pression normale |
| 6. | Syndromes de déficits (pellagre, déficits de folates et B12, maladie de Marchiafava-Bignami, syndrome de Wernicke-Korsakoff) |
| 7. | Encéphalopathies toxiques et médicamenteuses. |
| 8. | Maladie des prions (Kreutzfeld-Jakob, Kuru, insomnie létale familiale, etc.) |
| 9. | Maladies cérébrales organiques (tumeurs, traumatismes crâniens, syndromes paranéoplasiques, etc.) |
| 10. | Maladies infectieuses (encéphalites bactériennes et virales, méningo-encéphalites, méningites, SIDA, neurosyphilis, etc.) |
| 11. | Autres démences (sclérose en plaques, maladie de Whipple) |

*Tableau 2 :* Classification des sous-types de démence vasculaire.

(Selon Meyer et al. 1996a)

| | |
|---|---|
| Type 1. | Démence par infarctus multiples : causée par de multiples emboles de grande taille, d'origine cardiogène, ou détachés de plaques artérioscléreuses des parois des artères de l'arbre aorto-céphalique. Les infarcissements multiples résultent de l'occlusion des troncs principaux ou des branches des artères cérébrales antérieures, moyennes ou postérieures, produisant des infarctus corticaux caractérisés par une dysphasie, une dyslexie, une dysgraphie, une dyspraxie, une amnésie, une agnosie et une inattention. L'occlusion de la carotide interne et/ou des artères vertébrales peut causer une ischémie entre des territoires vasculaires principaux, à l'origine d'infarcissements corticaux et de la substance blanche avec des troubles cognitifs semblables. |
| Type 2. | Infarctus à localisation stratégique : (unique ou de petit nombre) d'origine diverse, mais touchant le thalamus et/ou la substance blanche frontale, les ganglions de la base et/ou le gyrus angulaire. Ils causent des troubles de la mémoire, du jugement, une dysnomie, une dysgraphie, une dyslexie, une dyscalculie, une dyspraxie constructive, ainsi qu'une désorientation spatiale et des parties du corps. |
| Type 3. | Infarctus lacunaires sous-corticaux multiples : résultant de l'occlusion des artérioles pénétrantes et des artères lenticulo-striées. Ils induisent une apathie, un ralentissement des processus mentaux, un retard psychomoteur, une bradykinésie, une désorientation , un déficit de mémoire et d'attention, une persévération, une impersistance et des difficultés à passer d'une tâche à une autre. |
| Type 4. | Leucoencéphalopathie artérioscléreuse sous corticale de Binswanger : causée par des occlusions multiples et répétées des artérioles pénétrantes profondes qui vascularisent la substance blanche. Elles sont à l'origine d'une démence sous corticale plus sévère que pour le type 3 , avec aboulie, incontinence et rigidité limbique. |
| Type 5. | Mélange des types 1, 2 et 3 résultant d'occlusions multiples des artères cérébrales de petit et gros calibre, produisant des démences mixtes, corticales et sous corticales. |
| Type 6. | Lésion cérébrale hémorragique unique ou multiples : de toute origine, incluant : une hypertension artérielle, une rupture d'anévrisme sacculaire, pouvant produire un vasospasme, une malformation artério-veineuse, des angiopathies amyloïdes et des diathèses hémorragiques. |
| Type 7. | Démence sous corticale : semblable au type 3, mais causée par des artériolopathies génétiquement déterminées. Incluent : artériopathie cérébrale autosomale dominante avec infarctus sous corticaux et leucoencéphalopathie (CADASIL) de même que les angiopathies et coagulopathies amyloïde familiales. |
| Type 8. | Démences mixtes dégénératives(AD) et vasculaires(VAD) : incluant patients AD avec infarctus cérébraux ou patients avec AD et lésions hémorragiques résultant d'une angiopathie amyloïde. |

## b. Epidémiologie et facteurs de risques

On admet généralement que dans les populations européennes et américaines, la démence vasculaire représente la seconde cause de démence, après la démence dégénérative de type Alzheimer. Cette dernière représente environ 50 à 60% des causes de démence et la démence vasculaire 10 à 20% (Nyenhuis et coll., 1998). Cependant chez les sujets très âgés, ces proportions se modifient considérablement. En effet dans leur étude épidémiologique, Skoog et coll., trouvent une prévalence discrètement plus élevée de démence vasculaire (46,9%) par rapport à la démence de type Alzheimer (43,5%), cela dans une population de patients de 85 ans (Skoog et coll., 1993). Il est à noter toutefois qu'en Asie, la démence vasculaire représenterait la première cause de démence devant la maladie d'Alzheimer (Udea et coll., 1992), cela pouvant être lié à un taux d'incidence élevé d'accidents vasculaires cérébraux dans ces régions du monde (Kondo, 1997).

*La prévalence* de la démence vasculaire augmente de manière importante avec l'âge et varie beaucoup d'un pays à l'autre. On peut relever des chiffres allant de 1,2% à 4,2% chez les personnes de plus de 65 ans (Hébert et coll., 1995). A noter également que même si les accidents vasculaires cérébraux sont plus fréquents chez l'homme, la prévalence de la démence vasculaire est semblable pour les deux sexes.

*L'incidence* de la démence vasculaire, est estimée à 6-10 cas par an pour 1000 personnes de plus de 70 ans. L'incidence augmente avec l'âge et il n'y a pas non plus, tout comme pour la prévalence, de différence entre les deux sexes (Hebert et coll., 1995).

En ce qui concerne *la mortalité,* nous citerons une étude basée sur la population générale de personnes âgées de plus de 85 ans, qui trouve un taux de mortalité à 3 ans de 66,7% pour la démence vasculaire, contre 42,2% pour la démence d'Alzheimer, comparativement à une mortalité de 23,1% dans la population non démente (Skoog et coll., 1993).

Le facteur de risque le plus important pour la démence vasculaire est l'hypertension artérielle (Skoog, 1994). Elle serait en effet deux fois plus fréquente chez les patients atteints de démence vasculaire que chez les sujets du même âge non-déments (Gold et coll., 1998). Au Japon, où la démence vasculaire a une incidence importante, une augmentation de la pression artérielle systolique d'un écart-type, s'accompagne d'une augmentation de 60% de risque de survenue d'une démence vasculaire, chez les sujets âgés de plus de 60 ans (Yoshitake et coll., 1995). Par ailleurs, une hypertension artérielle a été retrouvée dans plus de 90% des cas de maladie de Binswanger décrits dans la littérature (Babikian et coll., 1987)

D'autres facteurs liés au risque vasculaire tels que le diabète sucré, le tabac, la fibrillation auriculaire et la présence d'une cardiopathie sont retrouvés avec une fréquence plus élevée chez les individus présentant une démence vasculaire que chez les sujets du même âge non-déments.

Il est possible que certains de ces facteurs comme l'hypertension et le diabète soient directement associés à la démence vasculaire, alors que d'autres le soient indirectement : c'est le cas pour le tabac et l'élévation du cholestérol, qui constituent des facteurs de risques pour les accidents vasculaires cérébraux (AVC). Les AVC quant à eux, augmentent de façon considérable le risque de survenue d'une démence. Ainsi, le risque serait multiplié par neuf dans l'année qui suit l'AVC (Kokmen et coll., 1996). Dans les trois premiers mois qui suivent un AVC, ce risque est particulièrement important ; en effet, un quart des patients âgés développent une démence (Censori et coll., 1996). De plus, cette valeur ne tient pas compte des AVC asymptomatiques ou cliniquement silencieux. Il est donc très probable que le risque de démence post-AVC soit encore bien plus important que décrit ci-dessus. Il semble à fortiori probable que la majorité des démences post-AVC soient d'origine vasculaire ; toutefois il convient de noter que dans certains cas l'évolution des troubles est progressive et compatible avec une démence dégénérative de type Alzheimer. Les manifestations cliniques d'une maladie d'Alzheimer pourraient donc survenir suite à un épisode vasculaire cérébral qui contribuerait à diminuer de manière décisive la réserve neuronale. Dans cette optique, l'étude Nun a été la première à documenter que le seuil de l'expression clinique de la démence est franchi plus tôt chez les patients Alzheimer qui développent une pathologie vasculaire cérébrale (Snowdon et al., 1997).

Une telle constatation va dans le sens d'une relation étroite entre démence de type Alzheimer, démence vasculaire et pathologie vasculaire cérébrale. D'autres arguments en faveur d'un lien étroit entre maladie d'Alzheimer et atteinte cérébrovasculaire ont été récemment proposés. Ainsi l'hypertension artérielle constitue également un facteur de risque pour le développement d'une démence d'Alzheimer. De plus, on peut mentionner la présence d'une pathologie vasculaire capillaire chez les patients Alzheimer (Gold et coll. 1998). Certains auteurs ont enfin souligné le rôle que pourrait jouer le polymorphisme de l'apoprotéine E dans la démence vasculaire ; en effet selon ces auteurs, l'allèle ε4 pourrait constituer un facteur de risque important dans la survenue d'une démence vasculaire (Slooter et coll., 1997). Il s'agit là d'une piste supplémentaire de réflexion sur la compréhension du lien complexe possible entre démence vasculaire et démence d'Alzheimer, ainsi que leur zone floue de superposition que constituent les démences mixtes.

## c. Le diagnostic clinique de démence vasculaire

Pour aborder la question du diagnostic clinique de la démence vasculaire, il nous faut brièvement revenir sur la démence de manière plus générale.

La démence se définit comme un syndrome comprenant des troubles cognitifs acquis : attention, praxies, langage mémoire, résultant de contextes physiopathologiques variés. La démence est classiquement divisée en syndromes corticaux et sous corticaux, se basant pour cela d'une part sur le localisation de la pathologie primaire et d'autre part sur le profil de déficits neuropsychologiques. La maladie d'Alzheimer constitue le prototype de démence dite corticale, alors que la paralysie supra-nucléaire progressive, la maladie de Huntington et la maladie de Parkinson constituent des exemples de pathologies associées à une démence dite sous-corticale.

La démence vasculaire ne peut pas s'inscrire dans l'un de ces deux sous-types ; en effet, les lésions ischémiques peuvent avoir une localisation corticale (par exemple dans les infarctus corticaux multiples) ou sous-corticale comme dans l'état lacunaire ou la maladie de Binswanger. La localisation peut parfois bien entendu être double : corticale et sous corticale.

Contrairement à la maladie d'Alzheimer où les critères diagnostiques proposés en 1984 (Mc Khann et coll., 1984) ont permis des progrès importants en termes de corrélations clinico-pathologiques, le diagnostic clinique de la démence vasculaire reste un défi. En effet, on ne compte pas moins de huit outils différents pour le diagnostic clinique de cette affection. C'est historiquement Hachinski en 1975, qui le premier, a proposé le score ischémique portant son nom : le Hachinski Ischemic Score (HIS). Cet outil clinique est une combinaison de signes cliniques et de facteurs de risques cardio-vasculaires (cf. *tableau 3*). Il est traditionnellement utilisé pour le diagnostic de démence vasculaire. Le HIS a été évalué de manière répétée ; on lui reconnaît en général une bonne capacité à différencier la démence par infarcissements multiples de la démence dégénérative de type Alzheimer. Dans une méta-analyse, Moroney et collègues (1997) trouvent une sensibilité de 89% et une spécificité de 89,3% pour le HIS. Son principal point faible réside dans le manque de discrimination entre démence vasculaire et démence mixte (dégénératives et vasculaires). Selon un article de revue combinant les résultats de 5 études clinico-pathologiques (174 cas au total), la sensibilité de l'HIS est de 42% avec une spécificité de 84% (Pantoni et coll., 1993). Dans l'étude de Gold et collègues (1997), portant sur 113 cas de démence autopsiés, des valeurs similaires ont été trouvées : sensibilité 43% et spécificité 88%. De plus, le HIS a une sensibilité très faible pour les démences sous corticales d'origine vasculaire, telles que la maladie de Binswanger (Bennet et coll. 1990).

Certains auteurs ont proposé des modifications au HIS (Rosen et coll., 1980 ; Loeb et Gandolfo,1983) mais ces dernières n'ont pas démontré leur supériorité par rapport au HIS original. Loeb et Gandolfo ont proposé une échelle plus courte comprenant 4 des items originaux du HIS : le début brutal, la symptomatologie neurologique, les signes neurologiques focaux et l'anamnèse d'AVC, mais ont ajouté le résultat de la tomodensitométrie cérébrale. Cette approche a été basée sur la coexistence d'une démence et d'une pathologie vasculaire cérébrale, sans nécessité de démontrer un lien présumé causal entre les deux.

*Tableau 3 :* Echelle d'ischémie de Hachinski.

| Caractéristiques | Pointage |
|---|---|
| Début subit | 2 |
| Détérioration par paliers | 1 |
| Evolution fluctuante | 2 |
| Confusion nocturne | 1 |
| Préservation relative de la personnalité | 1 |
| Dépression | 1 |
| Plaintes somatiques | 1 |
| Incontinence affective | 1 |
| Anamnèse d'hypertension artérielle | 1 |
| Antécédents d'accidents vasculaires cérébraux | 2 |
| Signes d'artériosclérose associée | 1 |
| Symptômes neurologiques focaux | 2 |
| Signes neurologiques focaux | 2 |

Maladie d'Alzheimer, ≤ 4 ; démence mixte, 5 ou 6 ; démence vasculaire, ≥ 7.

Les critères CIM-10 (OMS 1993) et DSM-IV (APA 1994) ont été les premiers à mettre l'accent sur la nécessité du lien causal entre troubles cognitifs et pathologie vasculaire cérébrale. La nature de ce lien n'est toutefois pas précisée.

Plus récemment deux groupes de critères actuellement très utilisés ont été proposés en 1992 par le *State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers* (ADDTC) et en 1993 par le *National Institute for Neurological Disorders and Stroke* (NINDS) avec le soutien de L'Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (AIREN) (cf. *Tableau 4)*. Ces deux groupes de critères classent les démences vasculaires comme probables ou possibles. La démence vasculaire probable requiert la présence d'un lien temporel entre la pathologie vasculaire cérébrale mise en évidence à l'examen clinique ou à la neuroimagerie et l'apparition des troubles cognitifs, ce que la catégorie possible ne requiert pas.

Etant généralement admis que les démences d'Alzheimer et vasculaires sont les deux causes les plus fréquentes de démence, de nombreux articles de revue récents, basés sur de multiples études (Reisenberg et coll., 2000 ; Samuels et coll., 2000 ; Gold et coll., 2001 ; Knopmann et coll., 2001), se sont penchés sur les questions diagnostiques et thérapeutiques de ces deux types de démence. Une moins grande attention a été portée à la co-existence de ces deux entités sous le terme de démence mixte.

*Tableau 4 :* Critères ADDTC et NINDS-AIREN pour la démence vasculaire

| | Critères ADDTC | Critères NINDS-AIREN |
|---|---|---|
| Définition de la démence | Déclin cognitif suffisant pour interférer avec la conduite des activités de la vie quotidienne | Déclin cognitif suffisant pour interférer avec la conduite des activités de la vie quotidienne et se traduisant par l'atteinte de la mémoire et d'au moins 2 autres sphères cognitives |
| Démence vasculaire probable | Ce diagnostic doit inclure tous les critères suivants :<br>1. Démence<br><br>2. Au moins 2 accidents vasculaires cérébraux mis en évidence par l'anamnèse, l'examen clinique ou la neuro-imagerie ou survenue d'un accident vasculaire cérébral (AVC) unique dont la relation temporelle avec le début de la démence peut être clairement établie<br><br>3. Mise en évidence d'au moins un infarctus non cérébelleux par la neuro-imagerie | Ce diagnostic doit inclure tous les critères suivants :<br>1. Démence<br><br>2. Maladie vasculaire cérébrale (signes neurologiques focaux à l'examen+neuro-imagerie évocatrice de pathologie vasculaire)<br><br>3. Relation entre les deux critères précédents, manifestés par :<br>a) début de la démence dans les 3 mois suivants un AVC, ou<br>b) début abrupt des troubles cognitifs, ou<br>c) détérioration par paliers des fonctions intellectuelles |
| Démence vasculaire possible | 1. Dementia et l'un au moins des éléments suivants :<br>2a. Anamnèse ou signes cliniques d'un AVC unique sans relation temporelle claire avec le début de la démence<br>2b. Maladie de Binswanger incluant tous les éléments suivants : une incontinence précoce ou des troubles de la marche, la présence de facteurs de risque vasculaire et de nombreuses lésions de la substance blanche à la neuro-imagerie | Diagnostic retenu en présence d'une démence et de signes neurologiques focaux quand :<br>1. la neuro-imagerie est manquante, ou<br>2. il n'y a pas de relation temporelle entre la démence et l'AVC, ou<br>3. il y a des signes cliniques d'une maladie vasculaire cérébrale mais les troubles cognitifs ont un début insidieux et une évolution variable |

## d. Le concept de démence mixte

C'est Delay et collègues qui, en 1962, ont décrit pour la première fois l'association de lésions vasculaires et dégénératives chez le même patient dément, en nommant cette entité la *démence sénile mixte* (Delay et coll., 1962). Cette vision impliquant une simple co-existence a été également soutenue par des études épidémiologiques plus récentes (Livingston et coll., 1990 ; Fratiglioni et coll., 1991 ; White et coll.,1996 ; Bachman et coll.,1992 ; Andersen et coll.,1997). Sur le plan des corrélations clinicopathologiques, Tomlinson et collègues ont utilisé le terme de démence d'origine mixte artérioscléreuse et sénile, lorsque les lésions neuropathologiques retrouvées, incluant des lésions tant dégénératives que vasculaires, étaient de sévérité suffisante pour induire chacun une démence (Tomlinson et coll., 1970). Mölsa a, quant à lui, utilisé le terme de « démence combinée » pour décrire des cas de démence dégénérative présentant également des lésions ischémiques sans considération de leur sévérité (Mölsa et coll., 1985). Citons encore Chui et collègues qui ont élargi le concept de démence mixte en proposant de poser ce diagnostic quand coexistaient une maladie vasculaire ischémique et une seconde pathologie, qu'elle soit systémique ou cérébrale (ex : Alzheimer, hypothyroïdie, maladie de Parkinson) (Chui et coll., 1992). Enfin pour Roman et collègues, la contribution des lésions vasculaires à la démence était moins bien définie que le dépeuplement neuronal qui résultait de la maladie d'Alzheimer (Roman et coll., 1993). Dans cette perspective, le rôle des lésions cérébro-vasculaires dans la genèse de la démence était considéré comme un potentiel négligeable lorsqu' une maladie d'Alzheimer était également présente. Il proposait donc plutôt le terme de « Maladie d'Alzheimer avec lésions cérébro-vasculaires ».

Il faut noter qu'en ce qui concerne la démence mixte, des critères diagnostiques cliniques généralement acceptés n'ont pas été développés. Cela est également le cas pour les critères neuropathologiques ce qui explique la grande variabilité des chiffres de prévalence retrouvés dans les études d'autopsies (3,7% à 36% ; Markesbery, 1998). De même, parmi les collectifs de cerveaux avec diagnostic neuropathologique de maladie d'Alzheimer, l'on retrouve un pourcentage non-négligeable (18 à 39%) de lésions vasculaires (Gearing et coll., 1995 ; Jellinger, 2001, 2002 ; Zekry et coll., 2002). Toutefois, en l'absence d'études longitudinales, le

rôle de ces lésions dans le développement d'une démence reste peu clair. L'étude Nun (Snowdon et coll., 1997), ainsi que d'autres études récentes (Zekry et coll., 2002 ; Esiri et coll., 1999) montrent que des sujets atteints d'une maladie d'Alzheimer définie et d'infarctus cérébraux présentent, de manière significative, des troubles cognitifs plus sévères que les sujets sans lésions vasculaires. De même, pour une sévérité clinique identique, la densité des lésions neuronales de type Alzheimer était significativement moins importante lorsque des lésions vasculaires étaient présentes. Plus récemment encore, une étude prospective rapporte que la présence concomitante de lésions de type Alzheimer et de pathologies vasculaires est liée à la sévérité des troubles cognitifs, cela dans 209 cas d'autopsie (Esiri et coll., 2001).

Même si le débat reste ouvert, nous relèverons quelques points importants. Tout d'abord, les différentes études d'autopsies confirment que les troubles vasculaires ischémiques « purs », sans autre pathologie associée, sont relativement peu communs. Plus fréquemment, il s'agit d'une évolution au cours de laquelle s'ajoutent de nombreuses lésions vasculaires de type ischémique aboutissant à un dysfonctionnement cognitif, aggravant l'effet de lésions dégénératives concomitantes, ou celles d'autres pathologies cérébrales (Jellinger, 2002). On peut également affirmer qu'il semble trop simple de considérer le volume de tissu cérébral lésé ou infarci comme facteur principal de gravité pour le développement d'une démence. En effet, la question de la localisation ne peut pas être négligée. A titre d'exemple, les lésions touchant le thalamus et la formation hippocampique présentent une forte corrélation avec les dysfonctionnements cognitifs (Fein et coll., 2000). A contrario le développement d'infarctus silencieux de petite taille au niveau de la substance blanche profonde aurait des répercussions cognitives plutôt modestes ( Gold et al., 2005).

Concernant les microlésions vasculaires (micro-infarctus multiples ou lacunes), les résultats sont controversés quant à leur contribution dans le développement de déficits cognitifs. Toutefois, l'idée la plus répandue serait que ces microlésions, fréquemment associées à des lésions de type Alzheimer, pourraient abaisser le seuil d'expression clinique de la démence (Jellinger, 2002 ; Bowler et coll., 1998 ; Le et coll., 2000). Une fois la maladie cliniquement déclarée, l'évolution reflèterait l'aggravation des lésions tant vasculaires que de type Alzheimer.

Dans une autre très récente étude clinicopathologique prospective, portant sur 72 individus âgés de 63 à 100 ans, les auteurs montrent le rôle prépondérant que joueraient les lésions lacunaires dans la substance grise (thalamus et ganglions de la base) sur la diminution des fonctions cognitives. La présence de lésions lacunaires dans la substance grise constituerait un facteur prédictif indépendant, par opposition à l'effet modeste des lésions lacunaires retrouvées dans la substance blanche profonde (Gold et coll., 2005). Ces observations vont dans le sens du récent intérêt porté à l'identification de sous-types plus homogènes de démence vasculaire, comme la démence vasculaire ischémique sous-corticale (Roman et coll., 2002 ; Erkinjuntti et coll., 2000 et 2002 ; Kramer et coll., 2002 ; Chukwudelunzu et coll., 2001). D'autres auteurs soulignent l'importance de la sclérose hippocampale, une forme spécifique de maladie vasculaire ischémique liée à des troubles de la micro circulation associée à l'âge ainsi qu'à l'hypoperfusion cérébrale (Jellinger, 2002 ; Crystal et coll., 2000 ; Dickson, 2001). Cette entité aurait été retrouvée chez 8 à 25% des sujets déments très âgés (plus de 85 ans) de certaines séries, mais jamais chez des sujets très âgés non déments.

## e. Validation neuropathologique des critères cliniques de démence vasculaire

Comme nous l'avons mentionné, un certain nombre de groupes de critères cliniques ont été proposés (ADDTC, DSM-IV, NINDS-AIREN, CIM-10…), afin de tenter de limiter la subjectivité considérable et les désaccords existants entre les cliniciens dans l'établissement du diagnostic de démence vasculaire. Toutefois, leur utilisation a montré des différences marquées (Kay et coll., 1998), notamment pour diagnostiquer les cas de démence mixte (Pohjasvaara et coll., 2000 ; Amar et coll., 1996 ; Wetterling et al., 1996 ; Verhey et al., 1996). Nous retiendrons trois hypothèses avancées pour expliquer ce phénomène : tout d'abord le lien temporel complexe entre le début des symptômes de démence et l'ischémie cérébrale, la recherche et l'interprétation parfois difficile des signes neurologiques focaux et enfin surtout la coexistence fréquente de lésions vasculaires et dégénératives dans le cerveau des personnes âgées.

Il est étonnant de constater qu'il n'existe que très peu de données dans la littérature comparant l'application de ces critères cliniques aux constatations neuropathologiques. Dans une première étude clinicopathologique, Gold et coll. ont rapporté une sensibilité des critères ADDTC pour la démence vasculaire possible supérieure aux critères NINDS-AIREN (Gold et coll., 1997). Dans une seconde étude de validation clinicopathologique récente, portant sur 89 cas de patients autopsiés souffrant de démence (Gold et coll., 2002), les mêmes auteurs ont rapporté les valeurs de sensibilité et spécificité de quatre séries de critères. La sensibilité était de 0.50 pour les critères DSM-IV de la démence vasculaire, 0.70 pour les critères ADDTC de démence vasculaire possible, 0.55 pour les critères NINDS-AIREN de démence vasculaire possible, 0.20 pour les critères CIM-10 de démence vasculaire, 0.25 pour les critères ADDTC de démence vasculaire probable et 0.20 pour les critères NINDS-AIREN de démence vasculaire probable. La spécificité était respectivement de 0.84, 0.78, 0.84, 0.94, 0.91 et 0.93. Il n'a pas été trouvé de relation statistiquement significative entre le diagnostic neuropathologique et trois des quatre groupes de critères (CIM-10, ADDTC et NINDS-AIREN pour la démence vasculaire probable).

Parmi les remarques que suscitent ces résultats, nous retiendrons d'importantes différences entre les groupes de critères. Les critères ADDTC pour la démence vasculaire possible se révèlent être le meilleur compromis entre un niveau de sensibilité acceptable et une spécificité relativement haute ; il serait donc utile dans le travail clinique. Les critères DSM-IV devraient être choisis si l'importance d'exclure la démence mixte prime, cela malgré une sensibilité plus basse. Les critères CIM-10 pour la démence vasculaire ainsi que les critères ADDTC et NINDS-AIREN pour la démence vasculaire probable nécessiteraient, selon ces résultats, une révision, notamment en raison d'un défaut clair de sensibilité.

## f. Corrélations clinico-pathologiques à l'âge très avancé

### a. Vieillissement normal et maladie d'Alzheimer

Sur le plan démographique, la fin du XXe siècle a été marquée par l'augmentation massive d'une nouvelle strate de la population : les nonagénaires et

centenaires. Pour prendre l'exemple de la France, le nombre de centenaires est passé de 200 en 1953 (pour une population de 40 millions d'habitants) à 3000 en 1988 (pour 50 millions d'habitants) et 6000 en 1998 (pour 60 millions d'habitants). On estime que leur nombre sera de plus de 150000 en 2050 ; il s'agit de la tranche de population qui, en pourcentage, présente la plus forte croissance (Allard, 1998).

Sur le plan de l'épidémiologie de la démence, cette population présente des caractéristiques particulières. En effet, des données ont montré que l'accroissement de la prévalence de la démence semble se stabiliser après nonante ans (Lautenschlager et coll., 1996 ; Ritchie et coll., 1995). Pour la démence dégénérative, de nombreuses études se sont penchées sur la relation entre la maladie d'Alzheimer et le processus de vieillissement normal. Les résultats de plusieurs études neuropathologiques, comparant les lésions retrouvées chez des patients très âgés déments et non-déments, tendent à montrer que cette population présente un tableau différent quant au vieillissement neuronal et aux processus dégénératifs (Giannakopoulos et coll., 1995, 1996 ; Hauw et coll., 1986 ; Delaère et coll., 1993 ; Mizutani et coll., 1992). En effet, après nonante ans, les lésions de type Alzheimer montrent une répartition différente. Tout d'abord notons qu'il n'a pas été trouvé de différence de répartition topographique des lésions neurofibrillaires et des plaques séniles entre les cerveaux des personnes de plus de nonante ans non-démentes et des personnes plus jeunes également non-démentes. Toutefois, contrairement aux observations faites dans des cohortes de patients plus jeunes, on retrouve fréquemment, chez des personnes de plus de nonante ans sans déficits cognitifs, un envahissement des aires 22, 23 et 24 de Brodmann (cortex temporal supérieur, cortex cingulaire postérieur et antérieur), faisant évoquer l'hypothèse d'une vulnérabilité différente des régions néocorticales après nonante ans, comme décrit dans une étude prospective avec testing cognitif longitudinal, montrant une forte corrélation entre perte de fonctions cognitives et présence de lésions neurofibrillaires néocorticales (Green et coll., 2000). Une atteinte massive des lésions neurofibrillaires dans la partie antérieure de la corne d'Ammon pourrait également être reliée au développement de symptômes cliniques de maladie d'Alzheimer dans ce groupe d'âge, alors que la partie postérieure pourrait être atteinte, même sévèrement, sans affecter les fonctions supérieures (Giannakopoulos et coll., 1997).

De plus, la progression des lésions neurofibrillaires de l'hippocampe vers le néocortex temporal pourrait jouer un rôle moins important chez les centenaires que chez les plus jeunes dans le développement de symptômes cliniques de démence (Braak et coll., 1991).

En ce qui concerne la formation de plaques séniles, et contrairement aux observations rapportées chez les sujets plus jeunes (Bierer et coll., 1995) chez lesquels la formation de plaques séniles n'est pas corrélée avec la perte neuronale et le status cognitif (Arriagada et coll. 1992, et Giannakopoulos et coll.,2003), une corrélation claire entre leur densité, dans les aires 7, 9, 20, 22, 23, 24, et la sévérité de la symptomatologie clinique de démence a été rapportée dans la population des centenaires (Giannakopoulos et coll.,1997).

Enfin pour ce qui est de la perte neuronale, certains auteurs ont décrit une absence de corrélation entre la sévérité des symptômes cliniques de démence et la perte neuronale dans le corne d'Ammon ainsi que le subiculum des centenaires, contrairement aux résultats des cohortes portant sur des sujets Alzheimer plus jeunes (West et coll., 1994). Il était ainsi admis, de manière générale, que l'importance quantitative de la perte neuronale chez les centenaires atteints d'Alzheimer était moins significative que chez les malades plus jeunes, faisant supposer qu'une perte neuronale, même faible, dans les régions corticales comme le cortex entorhinal et les aires 9 et 20, pourrait suffire à causer une démence après 95 ans, (Hansen et coll., 1988). Il faut souligner toutefois que la plupart de ces études comportent un important biais méthodologique notamment du fait que l'estimation des lésions de type Alzheimer est effectuée par des méthodes non stéréologiques. Une très récente étude (Von Gunten et coll., 2005) portant sur 12 cas de centenaires et comportant une évaluation prospective de la sévérité de la démence, une analyse quantitative des lésions de type Alzheimer ainsi qu'un comptage neuronal par méthode stéréologique rigoureuse, et une mesure du volume amyloïde dans le cortex entorhinal , le corne d'Ammon et le gyrus dentelé, montre quant à elle une absence de relation entre le volume amyloïde total dans l'hippocampe et le cortex entorhinal et les scores cognitifs ; observation retrouvées dans de récentes études sur des cohortes plus jeunes (Bennett et coll., 2004 ; Giannakopoulos et coll., 2003). Cette étude montre également que les seuls facteurs prédictifs du status cognitif était le nombre total de lésions neurofibrillaires dans deux zones traditionnellement épargnées de l'hippocampe à savoir les champs 2-3 du

corne d'Ammon et le gyrus dentelé. Pour ces auteurs la perte neuronale chez les sujets très âgés serait un phénomène marginal en terme d'impact clinique, contrairement aux observations chez les sujets plus jeunes où le nombre neuronal total dans le CA1 et le cortex entorhinal constitue un déterminant majeur du status cognitif (Giannakopoulos et coll., 2003).

b. Démence vasculaire

Les données de la littérature sont peu nombreuses lorsque l'on se penche sur la question des corrélations neuropathologiques et clinique de la démence vasculaire ou mixte à un âge très avancé. En effet, on trouve de très nombreuses lésions vasculaires dans le cerveau des personnes très âgées démentes ou non, dont le rôle dans l'expression clinique de la démence reste peu clair. A noter toutefois que dans la Cache County Study (Tschanz et coll., 2004) les auteurs relèvent que dans la population des personnes de plus de 85 ans, le risque de mortalité lié à la démence est multiplié par trois en comparaison à d'autres maladies touchant le pronostic vital et constitue donc un puissant facteur prédictif de mortalité. De plus c'est la démence vasculaire qui constitue pour ces auteurs le plus grand facteur de risque de mortalité en comparaison à la maladie d'Alzheimer qui constitue elle, un facteur de risque de mortalité plus important chez les plus jeunes. Une étude neuropathologique récente (Hauw et coll., 2002) montre une absence de corrélation entre les lésions micro vasculaires (hyalinose, minéralisation, angiopathies amyloïde) et les facteurs de risque vasculaires (diabète, hypertension artérielle). Pour ces auteurs, les infarctus cérébraux et les lésions lacunaires sont retrouvés avec une fréquence élevée chez ces patients et seraient responsables, pour une large part, des déficits cognitifs. Dans ce sens nous citerons également une autre étude d'imagerie (Skoog et coll., 1994) plus ancienne portant sur un échantillon représentatif de patients de plus de 85 ans, qui montre que les lésions de la substance blanche et les infarctus diagnostiqués au CT scan contribuent de manière indépendante à la démence. Pour ces auteurs Les lésions de la substance blanche pourraient contribuer de manière substantielle à la survenue de démence chez les très âgés. Pour ce qui concerne les infarctus cérébraux symptomatiques et silencieux, une étude suédoise de population portant sur 239 personnes de plus de 85 ans (Liebetrau et coll., 2004) a montré qu' un peu moins de 20% des sujets

présentaient des infarctus au CT scan dont la moitié étaient asymptomatiques. Ces infarctus étaient associés à un risque augmenté de démence ainsi que de mortalité à 3 ans. Dans une autre étude prospective de population très importante (Vermeer et coll., 2003) portant sur un échantillon de 1015 participants, les auteurs soulignent que la présence d'infarctus silencieux dans la population des très âgés est d'une fréquence élevée et que ces personnes présentent un risque élevé de démence et un déficit cognitif plus marqués qu'en l'absence de ces lésions.

En résumé, nous retenons les trois points suivants : la démence vasculaire représente un facteur de risque de mortalité plus important que la maladie d'Alzheimer chez les centenaires, le développement de pathologies cérébrales vasculaires est associée de manière importante à un déclin des fonctions cognitives après 90 ans, et la présence d'infarctus silencieux est très fréquente après 85 ans.

# OBJECTIFS DE L'ETUDE

Compte tenu de la pauvreté des données relatives à l'identification et les caractéristiques de la démence vasculaire à l'âge très avancé, nous avons effectué une analyse clinicopathologique visant à examiner la validité des trois sets de critères diagnostiques de démence vasculaire (ADDTC, NINDS-AIREN, et Hachinski) chez les sujets âgés de plus de nonante ans et de comparer leur sensibilité et spécificité à celles rapportées chez les sujets plus jeunes dans le même cadre hospitalier.

# PATIENTS ET METHODE

## a. Description de la série

La série d'autopsie était composée de 110 patients de plus de 90 ans hospitalisés dans les Hôpitaux Universitaires de Genève, Belle-Idée ; tous répondaient aux critères de démence DSM-IV. Les patients souffrant de pathologies neuropsychiatriques sévères, telles que maladie alcoolique et maladie de Parkinson, étaient exclus. Le groupe étudié comportait 89 femmes (80,9%) et 21 hommes (19,1%). 20 patients du collectif étaient hospitalisés dans un hôpital gériatrique au moment du décès, et 90 étaient hospitalisés dans un hôpital psychiatrique. L'âge moyen au moment du décès était de 92,6 ans. Tous les examens histologiques ont été effectués par le même neuropathologue ; dans un second temps, les données cliniques ont toutes été examinées sur dossier, et les sets de critères ont été appliqués par le même clinicien de manière aveugle par rapport au diagnostic neuropathologique. Les patients ont été classés comme démence d'origine non vasculaire, démence vasculaire possible et démence vasculaire probable selon les critères ADDTC et NINDS-AIREN (cf. tableau 4) ; pour le score de Hachinski, les patients ont été classés comme démence vasculaire pour un score total ≥ 7, démence mixte pour un score de 5 ou 6, et maladie d'Alzheimer pour un score ≤ 4 (cf. tableau 3).

## b. Evaluation neuropathologique

Les cerveaux ont été fixés dans une solution de formole à 15% pour une durée minimum de 6 semaines et découpés en tranches coronales d'une épaisseur de 1cm. Les infarctus macroscopiques ont été recherchés et identifiés sur ces coupes coronales à 1 cm d'intervalle sur la totalité du cerveau. La préparation pour l'examen microscopique a été effectuée de la manière suivante : fixation des blocs de tissu

dans la paraffine puis pratique de coupes de 6µm d'épaisseur et coloration à l'hématoxyline éosine et crésyl violet. Enfin, des coupes adjacentes ont été pratiquées selon Holzer et Globus (Vallet et coll., 1992). Les infarctus microscopiques ont été identifiés et répertoriés sur deux coupes adjacentes à chaque niveau, au moyen de la coloration hématoxyline éosine et crésyl violet. Les blocs de tissus ont été prélevés au niveau de l'hippocampe incluant le cortex entorhinal, au niveau du cortex frontal supérieur et moyen, du cortex temporal supérieur moyen et inférieur, du cortex pariétal inférieur, du cortex visuel primaire et secondaire, et enfin au niveau du mésencéphale incluant la substance noire.

Afin de visualiser les lésions de type Alzheimer, des coupes supplémentaires ont été effectuées et traitées par immuno-histochimie avec des anticorps totalement caractérisés et hautement spécifiques pour la protéine Tau (associée aux microtubules) ainsi que pour la protéine β A4 (core-amyloïde β protein A4). La caractérisation et la spécificité de ce type d'anti-corps ont été décrites de manière détaillée (Kim et coll., 1988 ; Delacourte et coll., 1990). Succinctement , des coupes de 6µm d'épaisseur ont été incubées durant une nuit avec soit des anti-corps anti-Tau, soit des anti-corps anti-β A4, les deux types d'anti-corps étaient dilués à 1 :4000. Après incubation, les coupes ont été traitées par la méthode de peroxydase-antiperoxydase avec du 3,3'-diaminobenzidine comme chromogène.

Les cas ont été regroupés neuropathologiquement en trois catégories : démence vasculaire, démence d'Alzheimer et démence mixte. Tous les cas de démence d'Alzheimer ont été confirmés en utilisant les critères du « National Institute on Aging-Reagan » (consensus, 1997). Les cas de démence vasculaire ont été définis par la présence de multiples infarctus corticaux, macro et microscopiques, touchant au minimum trois aires néocorticales, à l'exclusion du cortex visuel primaire et secondaire. Les lésions vasculaires confinées aux structures sous-corticales n'étaient pas prises en compte pour le diagnostic de démence vasculaire. La confirmation microscopique du diagnostic neuropathologique était basée sur la présence de signes ischémiques comme une perte neuronale focalisée et une astrogliose dans la zone du micro-infarctus. Dans les cas de démence vasculaire on ne trouvait aucune lésion de dégénérescence neurofibrillaire, (ou une présence minimale), pas de plaques séniles, pas de corps de Lewy ou de Pick, ou d'autres lésions pathologiques. Les cas de démence mixte ont été définis comme satisfaisant les critères du *National Institute on Aging-Reagan*

pour la maladie d'Alzheimer probable et les critères de démence vasculaire décrits plus haut.

### c. Analyse statistique

Les résultats des variables continues sont exprimés en terme de moyenne et de déviation standard. Les valeurs de sensibilité et spécificité ont été calculées pour chacun des trois sets de critères cliniques en utilisant le diagnostic neuropathologique comme « gold standard ». Les valeurs de $X^2$, ou Fischer's exact tests, ont été utilisés pour mettre en évidence une possible association entre les différentes variables catégorielles. Les valeurs de Kappa statistique (mesure d'accord de Cohen) ont été utilisées pour mesurer le degré de concordance entre les trois sets de critères. Tous les tests ont été appliqués de façon bilatérale et le seuil de significativité est de $p< 0,05$.

## PRESENTATION DES RESULTATS

Notre série d'autopsies était composée de 110 patients de plus de 90 ans, comportant 89 femmes et 21 hommes ; les âges étaient compris entre 90 et 103 ans, l'âge moyen était de 94,6 ±2,2 ans.

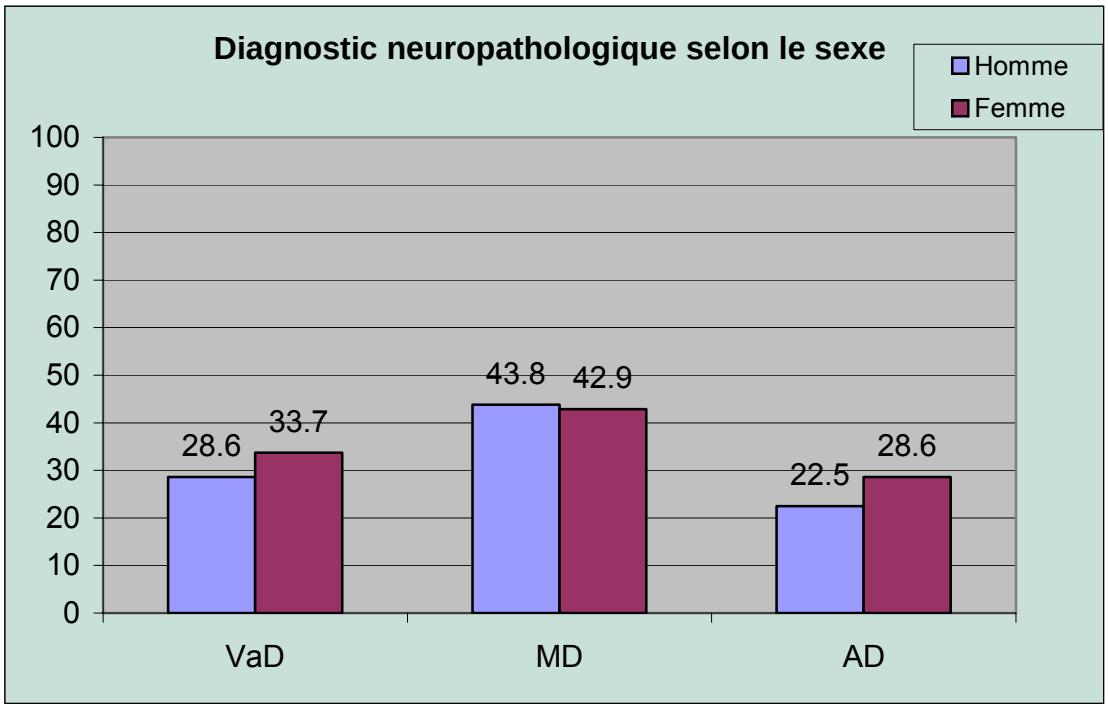
Les résultats de l'examen neuropathologique sont illustrés dans le tableau 5. Parmi les cas de démence vasculaire, 32 présentaient des infarctus macroscopiques multiples et 7 des lacunes multiples. Dans le groupe des démences mixtes, 40 cas présentaient des infarctus macroscopiques multiples et 8 des lacunes multiples. Seuls deux cas remplissaient les critères de démence vasculaire probable pour l'ADDTC ainsi que pour le NINDS-AIREN, ils ont été regroupés avec les cas de démence vasculaire possible pour l'analyse statistique.

*Tableau 5 :* Résultat de l'examen neuropathologique

| | Nombre de patients | % |
|---|---|---|
| Démence vasculaire (VaD) | 39 | 32.7 |
| Démence mixte (MD) | 48 | 43.6 |
| Maladie d'Alzheimer (AD) | 23 | 23.6 |
| Total | 110 | 100.0 |

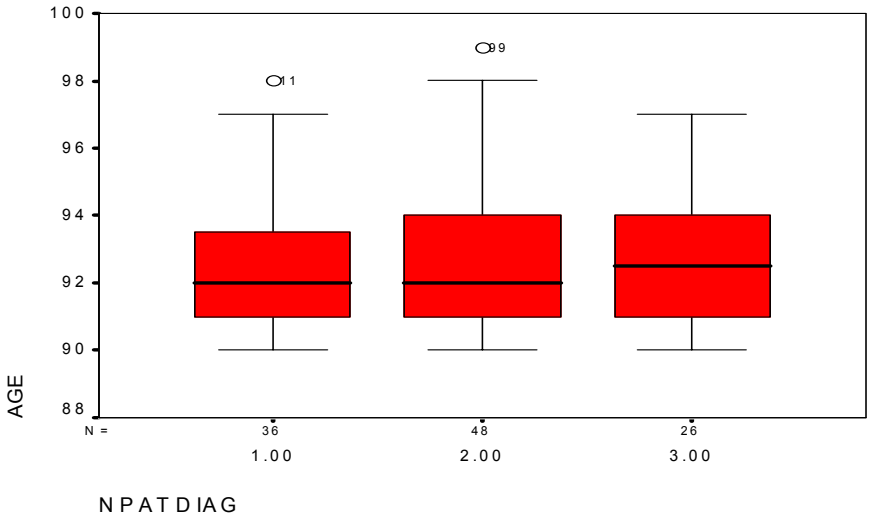
Les tableaux 6 et 7 illustrent les diagnostics neuropathologiques selon le sexe et l'âge. La répartition des sexes n'a pas montré de différences statistiquement significatives dans les 3 groupes diagnostiques, selon le test du chi-carré (p=0.815) de même que la répartition des âges dans les 3 groupes selon le test de Kruskal-Wallis (p=0.867).

*Tableau 6 :* Diagnostic neuropathologique selon le sexe




VaD démence vasculaire
MD démence mixte
AD maladie d'Alzheimer

*Tableau7 :* Répartition diagnostic selon l'âge




1.00 Démence vasculaire (VaD)
2.00 Démence mixte (MD)
3.00 Maladie d'Alzheimer (AD)

Nous trouvons une association statistiquement significative entre les 3 groupes de critères et le diagnostic neuropathologique de démence vasculaire, comme résumé dans le tableau 8.

*Tableau 8 :* Relation globale entre les 3 sets de critères et le diagnostic neuropathologique de démence vasculaire

| | **Diagnostic neuropathologique** | | |
|---|---|---|---|
| | **$X^2$** | **df =** | **p=** |
| ADDTC démence vasculaire possible | 14.6 | 2 | 0.001 |
| NINDS-AIREN démence vasculaire possible | 12.7 | 2 | 0.002 |
| Hachinski | 12.9 | 2 | 0.002 |

ADDTC : State of California Alzheimer's Disese Diagnostic and Treatment Centers

NINDS-AIREN : National Institute for Neurological Disorders and Stroke - Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences

Comme résumé dans le tableau 9, la sensibilité la plus élevée a été trouvée pour les critères ADDTC de démence vasculaire possible, suivi par le NINDS-AIREN et le score de Hachinski avec une sensibilité identique de 55.6%. Nous n'avons pas

pu calculer de sensibilité et spécificité tant pour le ADDTC que pour le NINDS-AIREN de démence vasculaire probable en raison de l'absence d'un nombre suffisant de sujets avec des examens de neuroimagerie. La spécificité la plus élevée a été trouvée pour les critères ADDTC, démence vasculaire possible (74.3%) suivi par les critères NINDS-AIREN (73%) et le score de Hachinski (66.2%).

*Tableau 9 :* Sensibilité et spécificité de 3 sets de critères cliniques pour la démence vasculaire

| | **VaD (N=36)*** | **MD (N=48)*** | **AD (N=26)*** | **sensibilité** | **spécificité** |
|---|---|---|---|---|---|
| ADDTC Démence vasculaire possible | 21 | 16 | 3 | 58.3 | 74.3 |
| NINDS-AIREN Démence vasculaire possible | 20 | 17 | 3 | 55.6 | 73 |
| Hachinski** | 20 | 22 | 3 | 55.6 | 66.2 |

* Patients remplissant les critères de démence vasculaire par diagnostic neuropathologique

** Hachinski positif si ≥7

L'analyse des items a montré quant à elle, que dans 42% des cas de démence vasculaire confirmés à l'examen neuropathologique, on ne retrouvait pas d'anamnèse ou d'éléments cliniques en faveur d'un AVC unique (critère ADDTC 2 a). Pour le HIS ce sont les items « évolution par paliers » et « plaintes somatiques » qui contribuent de manière substantielle à la valeur de sensibilité basse, on ne les retrouve en effet, que dans respectivement 8% et 5% des cas de démence vasculaire confirmés à l'examen neuropathologique. Le moins spécifique des items était « signes d'artériosclérose associée », puisqu'il était présent dans 86% des cas non-VaD.

Le tableau 10 résume les valeurs de sensibilité et spécificité des trois sets de critères pour la démence vasculaire à détecter une démence vasculaire ou mixte (MD/VaD), identifiant ainsi la composante vasculaire à l'étiologie de la démence.

*Tableau 10: Sensibilité et spécificité pour la composante vasculaire de la démence*

| Critères cliniques | Sensibilité pour MD/VaD | Spécificité pour MD/VaD |
|---|---|---|
| ADDTC démence vasculaire possible | 0.44 | 0.62 |
| NINDS-AIREN démence vasculaire possible | 0.44 | 0.62 |
| HIS | 0.51 | 0.65 |

La concordance entre les 3 groupes de critères est substantielle, comme le montre le tableau 11, résumant les valeurs calculées de kappa statistique.

*Tableau 11* : Niveau de concordance mesurée par le kappa statistique parmi les 3 sets de critères cliniques pour la démence vasculaire pour un collectif de 110 patients.

| Critères cliniques de démence vasculaire | | Kappa statistique |
|---|---|---|
| ADDTC Diagnostic possible | NINDS-AIREN Diagnostic possible | 0,804 |
| ADDTC Diagnostic possible | Hachinski | 0.713 |
| NINDS-AIREN Diagnostic possible | Hachinski | 0,713 |

ADDTC: State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers
NINDS-AIREN: National Institute for Neurological Disorders and Stroke- Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences

# COMMENTAIRES

De manière générale, la présente étude est à notre connaissance la première validation neuropathologique de critères cliniques pour la démence vasculaire dans une population très âgée ; elle porte sur une série relativement importante de cas de démence, avec confirmation neuropathologique, pratiquée par le même neuropathologue, de même que les critères diagnostiques ont été effectués par le même clinicien, en condition de double aveugle. Toutefois, il nous faut mentionner quelques limitations importantes. Tout d'abord notre cohorte était composée de patients hospitalisés, ce qui bien entendu n'est pas représentatif de la totalité du spectre des patients souffrant de démence vasculaire. Deuxièmement, en l'absence de critères neuropathologiques quantitatifs largement acceptés pour la démence vasculaire et afin de pouvoir assurer un groupe d'étude avec démence vasculaire « pure », une définition plus restrictive a du être adoptée, basée sur la présence concomitante de lésions macroscopiques et microscopiques touchant au minimum 3 aires associatives néocorticales à l'exclusion du cortex visuel secondaire. Nos résultats comprennent donc les critères diagnostiques pour la démence par infarcissements multiples, mais ne considèrent pas d'autres formes de démence vasculaire comme l'état lacunaire, les changements dans la substance blanche, secondaire à une pathologie microvasculaire, l'hypoperfusion ou l'hémorragie. Ce dernier point est à relever de manière particulière, sachant que ces formes de démence pourraient jouer un rôle clinique prépondérant dans la population des centenaires. Enfin il nous faut également tenir compte de la limitation importante que constitue l'absence de neuroimagerie comme cela est fréquent dans les situations cliniques, chez la quasi-totalité de nos patients très âgés. Ce dernier point limite en effet la validité de nos conclusions aux critères ADDTC et NINDS-AIREN pour la démence vasculaire possible, sachant que le travail de Gold et coll., 2002, portant sur une cohorte plus jeune démontre clairement que les critères ADDTC et NINDS-AIREN pour la démence vasculaire probable excluent pratiquement 80% des cas de démence vasculaire confirmés à l'examen neuropathologique.

Malgré le fait que la présence de lésions vasculaires dans le cerveau de patients déments ne constitue pas en soi une preuve de l'étiologie vasculaire de la

démence, notre groupe de patients définis neuropathologiquement comme démence vasculaire présentaient des lésions vasculaires cérébrales comme défini plus haut, en l'absence d'éléments en faveur de toute autre cause de démence comme la maladie d'Alzheimer, la maladie de Pick, la maladie de Lewy, la maladie de Parkinson, la maladie de Creutzfeld-Jakob, ou tout autre, cela étant assuré par un échantillonnage adéquat des tissus cérébraux. Par ailleurs les patients présentant des éléments cliniques en faveur d'un trouble psychiatrique majeur, comme un épisode de dépression sévère ou une psychose, une maladie de Parkinson ou une maladie alcoolique étaient exclus.

Comme dans les études de validation déjà mentionnées, effectuées chez une cohorte de sujets âgés de moins de 90 ans, (Gold et coll., 2002 ainsi que Gold et coll., 1997), nous trouvons une association statistiquement significative ainsi qu'une concordance substantielle entre les trois sets de critères, avec des valeurs de kappa statistique comprises entre 0.713 et 0.804, données qui confirme également les résultats d'un autre groupe (Verhey et coll., 1996). Notons toutefois qu'une absence de concordance a été observée dans 19 à 29% des cas de démence vasculaire en fonction des critères comparés, soutenant l'hypothèse que ce ne sont pas les mêmes groupes de symptômes qui sont identifiés par les trois sets de critères chez les patients très âgés. Le plus grand nombre de patients remplissant les critères ADDTC pourrait s'expliquer notamment par la définition moins précise requise par l'ADDTC. Par ailleurs, tout comme dans l'étude de Gold et coll., des patients ne remplissent pas les critères NINDS-AIREN démence vasculaire possible, en raison essentiellement de l'absence de signes neurologiques décrits à l'examen clinique et cela malgré l'âge avancé.

Tout comme dans les séries d'autopsies pratiquées chez les sujets plus jeunes, nos données montrent que le principal problème posé par les critères cliniques couramment utilisés pour le diagnostic de démence vasculaire chez les sujets très âgés est leur faible sensibilité. Nous constatons que plus de 40% des cas de démence vasculaire confirmés à l'examen neuropathologique n'ont été détectés par aucun des groupes de critères étudiés. Cela était également valable pour l'identification de la composante vasculaire de la démence, puisque la sensibilité des trois sets de critères restait inférieure à 52% dans ces conditions. Toutefois l'effet de l'âge sur la sensibilité était différent dans les trois sets de critères étudiés. Relevons une baisse marquée de sensibilité liée à l'âge pour les critères ADDTC, alors que la

sensibilité des critères NINDS-AIREN et du HIS était comparable voir même plus élevée dans notre cohorte par rapport aux individus plus jeunes (Gold et coll., 1997,2002 ; Amar et coll., 1996 ; Verhey et coll., 1996). Nous trouvons en effet une sensibilité de 0,58 pour les critères ADDTC, en comparaison à une valeur de 0,70 chez les sujets plus jeunes (Gold et coll., 2002). Par rapport à l'étude de Gold des valeurs de sensibilité comparables (0,56) ont été trouvées pour le NINDS-AIREN, démence vasculaire possible. Par rapport au score de Hachinski sa sensibilité était supérieure chez les nonagénaires et centenaires (0,56 versus 0,43). Comme mentionné, les critères ADDTC proposent un concept plus large de démence vasculaire : le type de déficits cognitifs n'est pas spécifié et des signes neurologiques focaux à l'examen neurologique sont requis. L'analyse des items montre que la baisse de sensibilité de l'ADDTC chez les patients très âgés pourrait être principalement attribuée à l'absence d'anamnèse ou d'arguments cliniques en faveur d'un AVC isolé chez les cas de démence vasculaire confirmés à l'examen neuropathologique. Un certain nombre d'études ont souligné l'augmentation de l'incidence des AVC corticaux silencieux après 85 ans ainsi que de la sévérité de leur impact sur les fonctions cognitives. Il semblerait donc que la moitié des AVC dans ce groupe d'âge pourrait être cliniquement asymptomatique et qu'ils seraient associés à un doublement du risque de survenue d'une démence (Hauw et coll., 2002 ; Leary et coll., 2003 ; Liebetrau et coll., 2004 ; Vermeer et coll., 2003). Mises ensemble ces observations suggéreraient une révision des critères ADDTC afin de prendre en compte l'importance de la pathologie macrovasculaire silencieuse à l'âge très avancé.

En ce qui concerne la spécificité, nos résultats mettent en évidence une baisse marquée de cette dernière pour les trois groupes de critères diagnostique chez les nonagénaires et centenaires en comparaison aux individus moins âgés (Gold et coll., 2002). Les critères NINDS-AIREN et ADDTC montrent tous deux une bonne performance pour exclure les cas de démence d'Alzheimer, mais non la démence mixte. Contrairement aux résultats obtenus chez les patients plus jeunes et malgré une définition plus précise de la démence proposée, les critères NINDS-AIREN ne se montrent pas plus performants que les critères ADDTC pour exclure les cas de démence mixte chez les centenaires (Gold et coll., 1997 et 2002). Il est à souligner toutefois que la baisse la plus importante de spécificité dans la catégorie d'âge étudiée concerne le HIS considéré en général comme hautement spécifique chez les

patients plus jeunes (Gold et coll., 1997 ; Pantoni et coll., 1993). A titre d'exemple une méta-analyse de cinq études clinico-pathologiques rapportait une valeur de sensibilité pour le HIS de seulement 42%, mais une spécificité de plus de 83% (Pantoni et coll., 1993). Le HIS était en conséquence considéré comme un outil de choix pour les contextes de recherche ou l'importance d'exclure les autres causes de démence est au premier plan, mais également un outil insuffisant pour le dépistage. Nos résultats ne rejoignent pas ce point de vue pour les nonagénaires et centenaires étant donné que la valeur de spécificité retrouvée n'est que de 66%. Parmi les items du HIS, ce sont les signes d'artériosclérose associée qui semblent les moins spécifiques étant donné leur présence dans 86% des cas de démence non-vasculaire à l'examen neuropathologiqe. La révision de cet item, de même que l'utilisation d'un score limite supérieur à 7 pour la démence vasculaire pourraient constituer des stratégies pour augmenter la spécificité du HIS dans ce groupe d'âge particulier.

# CONCLUSION

En conclusion, nous pouvons dire que les résultats de notre étude montrent, contrairement aux observations faites chez les sujets plus jeunes, que l'introduction de nouveaux critères diagnostiques pour la démence vasculaire possible, n'est pas associée à un gain substantiel de sensibilité comparativement au score de Hachinski traditionnel (HIS) chez les sujets très âgés. Les critères ADDTC pour la démence vasculaire possible constituent toutefois le meilleur compromis entre un niveau de sensibilité acceptable et une spécificité relativement élevée. L'exclusion des cas de démence mixte semble le point le plus problématique dans cette classe d'âge en comparaison des patients plus jeunes, indépendamment du groupe de critères utilisé. La pauvre performance globale des critères cliniques disponibles pour la démence vasculaire possible chez les nonagénaires et centenaires, suggère la nécessité d'un consensus international afin d'élaborer des outils diagnostiques spécifiques pour ce groupe d'âge qui croît de manière exponentielle.

# Références


- Allard M. The centenarians. A model of successful aging. Soins Gerontol 1998; 13: 6-15.
- Alzheimer A. Die arteriosklerotische Atrophie des Gehirns. Allg. Zeitschr. Psychiatr. 1995; 51: 1809-1812.
- Amar K, Wilcock GK, Scott M. The diagnosis of vascular dementia in the light of the new criteria. Age Ageing 1996; 25: 51-55.
- American Psychiatric Association (1994): Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994: 143-146.
- Andersen K, Lolk A, Nielsen H et al. Prevalence of very mild to severe dementia in Denmark. Acta Neurol Scand 1997; 96: 82-87.
- Arriagada PV, Growdon JH, Hyman BT. Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. Neurology 1992a; 42: 631-639.
- Arriagada PV, Marzloff K, Hyman BT. Distribution of Alzheimer-type pathologic changes in nondemented elderly individuals matches the pattern in Alzheimer's disease. Neurology 1992b; 42: 1681-1688.
- Babikian U, Ropper AH: Binswanger's disease: A review. Stroke 1987; 18: 2-12.
- Bachman DL, Wolf PA, Linn R. Prevalence of dementia and probable senile dementia of Alzheimer type in the Framingham study. Neurology 1992; 42: 115-119.
- Bennet DA, Wilson RS, Gilley DW, Fox JH. Clinical diagnosis of Binswanger's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1990; 53: 961-965.
- Bennett DA, Schneider JA, Wilson RS, Bienias JL, Arnold SE. Neurofibrillary tangles mediate the association the amyloïd load with clinical Alzheimer disease and level of cognitive function. Arch. Neurol. 2004; 61: 378-384.
- Bierer LM, Hof PR, Purohit DP, Carlin L, Schmeidler J, Davis KL, Perl DP. Neocortical neurofibrillary tangles correlate with dementia severity in Alzheimer's disease. Arch. Neurol. 1995; 52: 81-88.
- Bowler JV, Munoz DG, Merskay H, Hachinski V. Fallacies in the pathological confirmation of the diagnosis of Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 64: 18-24.
- Braak H, Braak E. Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. Acta Neuropathol. 1991; 82: 239-259.
- Censori B, Manara O, Agostinis C, Camerlingo M, Casot L, Galavotti B, Partziguian T, Servali MC, Cesana B, Belloni G, Mamoli A: Dementia after first stroke. Stroke 1996; 27: 1205-1210.
- Chui HC, Victoroff JI, Margolin D, Jagnot N, Shankle R, Katzman R: Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease diagnostic and Treatment Centers. Neurology 1992; 42: 473-480.

- Chukwudelunzu FE, Meschia JF, Graff-Radford NR, Lucas JA. Extensive metabolic and neuropsychological abnormalities associated with discrete infarction of the genu of the internal capsule. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001; 71: 658-662.
- Crystal HA, Dickson D, Davies P, Masur D, Grober E, Lipton RB. The relative frequency of dementia of unknown etiology increases with age and is nearly 50% in nonagenarians. Arch Neurol 2000; 57: 713-9.
- Delacourte A, Flament S, Dibe AM, Hublau P, Sablonière B, Hémon B, Scherrer V, Défossez A: Pathological proteins Tau 64 and 69 are specifically expressed in the somatodendritic domain of the degenerating cortical neurons during Alzheimer's disease: demonstration with a panel of antibodies against Tau proteins. Acta Neuropathol (Berl) 1990; 80: 111-117.
- Delaère P, He Y, Fayet G, Duyckaerts C, Hauw JJ. Beta A4 deposits are constant in the brain of the oldest old: an immunohistochemical study of 20 french centenarians. Neurobiol. Aging 1993; 14: 191-194.
- Delay J, Brion S. Démence sénile mixte. In : Delay J, Brion S, eds. Les Démences Tardives. Paris, France : Masson, 1962, pp 195-201.
- Dickson DW. Neuropathology of Alzheimer's disease and other dementias. Clin Geriatr Med 2001;17: 209-228.
- Erkinjuntti T, Haltia M, Palo J, Sulkava R, Paetau A. Accuracy of the clinical diagnosis of vascular dementia: a prospective clinical and post-mortem neuropathological study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1988; 51: 1037-1044.
- Erkinjuntti T, Hachinski VC: Rethinking vascular dementia. Cerebr Dis 1993; 3: 3-23.
- Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, Wallin A, Scheltens P, Rockwood K, Roman GC, Chui H, Desmond DW. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. J Neural Transm Suppl. 2000; 59: 23-30.
- Erkinjuntti T. Subcortical vascular dementia. Cerebrovasc Dis. 2002; 13: 58-60.
- Esiri MM, Matthews F, Brayne C, Ince PG, Matthes FE, Xuereb JH, et al. Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-bases population in England and Whales. Lancet 2001; 357: 169-75.
- Esiri MM, Nagy Z, Smith MZ, Barnetson L, Smith AD. Cerbrovascular disease and threshold for dementia in the early stages of Alzheimer's disease. Lancet 1999; 354: 919-920.
- Fein G, Di Sclafani V, Tanabe J, Carenas V, Weiner MW, Jagust WJ, et al. Hippocampal and cortical atrophy predict dementia in subcortical ischemic vascular disease. Neurology 2000; 55: 1626-35.
- Fischer CM: Senile dementia: A new explanation of its causation. Can Med Assoc J 1951; 65: 1-7
- Fratiglioni L, Grut M, Forsell Y et al. Prevalence of Alzheimer's disease and other dementias in an elderly urban population : Relationship with age, sex, and education. Neurology 1991; 41: 1886-1892.
- Gearing M, Mirra SS, Hedreen JC, Sumi SM, Hansen LA, Heaman A. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD): Part X. Neuropathology confirmation of the clinical diagnosis of Alzheimer's disease. Neurology 1995; 45: 461-6.

- Giannakopoulos P, Hof PR, Mottier S, Michel JP, Bouras C, : Neuropathological changes in the cerebral cortex of 1258 cases from a geriatric hospital: retrospective clinicopathological evaluation of a 10-year autopsy population. Acta Neuropathol (Berl) 1994; 87: 456-468.
- Giannakopoulos P, Hof PR, Giannakopoulos AS, Hermann F, Michel JP, Bouras C. Regional distribution of neurofibrillary tangles and senile plaques in the cerebral cortex of very old patients. Arch Neurol 1995; 52: 1150-1150.
- Giannakopoulos P, Hof PR, Bouras C. Age versus ageing as a cause of dementia. Lancet 1995; 346: 1486.
- Giannakopoulos P, Hof PR, Kövari E, Vallet PG, Bouras C. Distinct pattern of neuronal loss and Alzheimer's disease lesions distribution in elderly individual older than 90 years. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 1996; 55: 1120-1210.
- Giannakopoulos P, Hof PR, Michel JP, Guimon J, Bouras C.Cerebral cortex pathology in aging and Alzheimer's disease: a quantitative survey of large hospital-based geriatric and psychiatric cohorts. Brain Res. 1997; 25: 217-245
- Giannakoloulos P, Herrmann FR, Bussière T, Bouras C, Kövari E, Perl DP, Morrison JH, Gold G, Hof PR. Tangle and neuron numbers, but not amyloïd load, predict cognitive status in Alzheimer's disease. Neurology 2003; 60: 1495-1500.
- Gold G, Giannakopoulos P, Montes-Paixao C Jr, Hermann FR, Mulligan R, Michel JP, Bouras C: The Sensitivity and Specificity of newly proposed Clinical Criteria for Possible Vascular Dementia. Neurology 1997; 49: 690-694.
- Gold G, Giannakopoulos P, Bouras C. Reevaluating the role of vascular changes in the differential diagnosis of Alzheimer's disease and vascular dementia. Eur Neurol 1998; 40: 121-129.
- Gold G, Zekry D, Giannakopoulos P, Michel JP: Les démences vasculaires: un défi diagnostique et thérapeutique. Cahiers Psychiatriques 1998 ;25 : 157-166.
- Gold G, Giannakopoulos P, Bouras C. Vascular dementia. In: Hof P, Mobbs C, eds. Functional Neurobiology of Aging. San Diego, CA: Academic Press, 2001, pp131-143.
- Gold G, Bouras C; Canuto A, Bergallo MF, Herrmann FR, Hof P, Mayor PA, Michel JP, Giannakopoulos P:Clinicopathological validation study of four sets of clinical criteria for vascular dementia. Am J Psychiatry 2002; 159: 82-87.
- Gold G, Kövari E, Hermann FR, Canuto A, Hof PR, Michel JP, Bouras C, Giannakopoulos P: Cognitive consequences of thalamic, basal ganglia and deep white matter lacunes in brain aging and dementia. Stroke 2005; 36 (6): 1184-8
- Gómez-Isla T, Price JL, McKeel Junior DW, Morris JC, Growdon JH, Hyman BT. Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease. J. Neurosci. 1996; 16: 4491-4500.
- Green MS, Kaye JA, Ball MJ. The Oregon brain aging study: neuropathology accompanying healthy aging in the oldest old. Neurology 2000; 54, 105-113.
- Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J (1974) : Multi-infarct dementia. A cause of mental deterioration in the elderly. Lancet; 2: 207-210.

- Hachinski VC, Iliff LD, Zilkha E et al. Cerebral blood flow in dementia. Arch Neurol 1975; 32: 632-637.
- Hachinski VC, Potter P, Merskey H: Leucoaraiosis. Arch Neurol 1987; 44: 21-33.
- Hansen LA, DeTeresa R, Davies P, Terry RD. Neocortical morphometry, lesions counts and choline acetyltransferance levels in the age spectrum of Alzheimer's disease. Neurology 1988; 38: 48-54.
- Hauw JJ, Vignolo P, Duyckaerts C, Beck H, Forette F, Henry JF et al. Etude neuropathologique de 12 centenaires: la fréquence de la démence sénile de type Alzheimer n'est pas particulièrement élevée dans ce groupe de personnes très âgées. Rev Neurol. 1986 ; 142 : 107-115.
- Hauw JJ, Zekry D, Seilhean D, Forette B, Gallinari C et al. Neuropathology of the cerebral vessels of centenarians. J. Mal. Vasc. 2002 ; 27 spec no : 13-18.
- Hebert R, Brayne C. Epidemiology of vascular dementia. Neuroepidemiology 1995; 14: 240-257.
- Jellinger KA. Neuropathologie der Demenzen. J Neurol Neurochir Psychiatr 2001; 1: 7-31
- Jellinger KA. Small concomitant cerebrovascular lesions are not important for cognitive decline in severe Alzheimer disease (Letter). Arch Neurol 2001; 58: 520-1.
- Jellinger KA. The pathology of ischemic-vascular dementia: An update.J Neurol Sci 2002; 203-204: 153-157.
- Kim KS, Miller DL, Sapienza VG, Chen CCG, Vai C, Grundke-Iqbal I, Curry JR, Wisniewski HM: Production and characterizaiton of monoclonal antibodies reactive to synthetic cerebrovascular amyloid peptide. Neurosci Res Commun 1988; 2: 121-130.
- Knopman DS, Dekosky ST, Cummings JL et al. Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2001; 56: 1143-1153.
- Kokmen E, Whisnant JP, O'Fallon WM, Chu CP, Beard CM: Dementia after ischemic stroke: A population-based study in Rochester, Minnesota (1960-1984). Neurology 1996; 46: 154-159.
- Kondo K. Senile dementias: Epidemiology and its applications. In: Kondo K, Kanamori M, Kawamura S et al., eds Neurology and Public Health in Japan. World Health Organization Publication, 1997, pp 227.234.
- Kovari E, Gold G, Herrmann FR, Canuto A, Hof PR, Michel JP, Bouras C, Giannakopoulos P. Cortical microinfarcts and demyelination significantly affect cognition in brain aging. Stroke. 2004; 35: 410-414.
- Kramer JH, Reed BR, Mungas D, Weiner MW, Chui HC. Executive dysfunction in subcortical ischaemic vascular disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002; 72: 217-220.
- Lautenschlager NT, Cupples LA, Rao VS Auerbach SA, Becker R, Burke J, Chui H et al. Risk of dementia among relatives of Alzheimer's disease patients in the MIRAGE study: What is in the store for the oldest old?, Neurology 1996; 46: 641-650.
- Le JH, Olichney JM, Hansen LA, Hofstetter CR, Thal LJ. Small concomitant vascular lesions do not influence rates of cognitive decline in patients with Alzheimer disease. Arch Neurol 2000; 57: 1474-9.

- Leary MC, Saver JL. Annual incidence of first silent stroke in the United States: a preliminary estimate. Cerebrovasc Dis 2003; 16: 280-85.
- Liebetrau M, Steen B, Hamann GF, Skoog I. Silent and symptomatic infarcts on cranial computerized tomography in relation to dementia and mortality: a population-based study in 85-years-old subjects. Stroke 2004; 35: 1816-20.
- Livingston G, Sax K, Willison J et al. The Gospel OAK study stage II: The diagnosis of dementia in the community. Psychol Med 1990; 20: 881-891.
- Loeb C, Gandolfo C. Diagnostic evaluation of degenerative and vascular dementia. Stroke 1983; 14: 399-401.
- Loeb C: Vascular dementia. In : Fredericks JAM (Ed). Handbook of Clinical Neurology, volume 2. Neurobehavioral Disorders Amsterdam, Elsevier, 1985; 46: 353-369.
- Markesbery WR. Vascular dementia. In: Markesbery WR, editor. Neuropathology of dementing disorders. London: Arnold Publ.; 1998. p. 293-311.
- Mc Khann G, Drachman D, Folstein M et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease. Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. Neurology 1984; 34: 939-944
- Meyer JS: The nature of reduced cerebral perfusion in vascular and multi-infarct dementia. In: JS Meyer, J Marshall, H Lechner, JF Toole (Eds). Vascular and multi-infarct dementia. Futura, Inc., Mount Kisco, New-York. 1988: 113-127.
- Mizutani T, Shimada H. Neuropathological background of 27 centenarian brains. J. Neurol. Sci 1992; 108: 168-177.
- Mölsa PK, Paljärvi L, Rinne JO et al. Validity of clinical diagnosis in dementia: A prospective clinicopathological study. J Neurol Neurosurg psychiatry 1985; 48: 1085-1090.
- Moroney JT, Bagiella E, Desmond DW et al. Meta-analysis of the Hachinski ischemic score in pathologically verified dementias. Neurology 1997; 49: 1096-1105.
- National Institute on Aging and Reagan Institute Working Group on Diagnostic Criteria for the Neuropathological Assessment of Alzheimer's Disease: Consensus recommendations for the post-mortem diagnosis of Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 1997; 18(4 suppl):S1-S2.
- Nyenhuis DL, Gorelick PB: Vascular dementia: Contemporary review of epidemiology, diagnosis, prevention and treatment. J Am Geriatric Soc 1998; 46: 1437-1448.
- O'Brien MD: Vascular dementia: problems with nomenclature, definition and classification. J Stroke Cerebr Dis 1994; 4: 52-56.
- Pantoni L and Inzitari D (1993): Hachinski's ischemic score and the diagnose of vascular dementia: a review. Ital J Neurol Sci. 14: 539-546
- Pohjasvaara T, Mantyla R, Ylikoski R, Kaste M, Erkinjuntti T: Comparison of different clinical criteria (DSM-III, ADDTC, ICD-10, NINDS-AIREN, DSM-IV) for the diagnosis of vascular dementia. Stroke 2000; 31: 2952-2957.
- Reisberg B, Franssen E, Shah MA et al. Clinical diagnosis of dementia: A review. In: Maj M, Sartorius N eds. Dementia. Chichester, United Kingdom: John Wiley&sons, 2000, pp 69-139.

- Ritchie K, Kildea D, Is senile dementia “age-related” or “aging-related”? Evidence from meta-analysis of dementia prevalence in the oldest old. Lancet 1995; 346: 931-933.
- Roman GC, Tatemitchi TK, Erkinjuntti T et al. : Vascular dementia : Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. Neurology 1993; 43: 250-260.
- Roman GC, Erkinjuntti T, Wallin A, Pantoni L, Chui HC. Subcortical ischaemic vascular dementia. Lancet Neurol. 2002; 1: 426-436.
- Rosen WG, Terry RD, Fuld PA et al. Pathological verification of ischemic score in differentiation of dementias. Ann Neurol 1980; 7: 486-488.
- Samuels SC, Davis KL. Pharmacological treatment of dementia: A review. In: Maj M, Sartorius N eds. Dementia. Chichester, United Kingdom: John Wiley&sons, 2000, pp 199-268.
- Skoog I, Nilsson L, Palmertz B et al. A population–based study of dementia in 85 years olds, N Engl J Med 1993; 328: 153-158.
- Skoog I (1994): Risk factors for vascular dementia. A review. Dementia; 5: 137-144.
- Skoog I, Palmertz B, Andreasson LA. The prevalence of white-matter lesions on computed tomography of the brain in demented and nondemented 85-years-olds. J Geriatr. Psychiatry Neurol. 1994 Jul-Sep; 7(3): 169-75.
- Slooter AJC, Tang M-X, Van Duijn CM et al.: Apolipoprotein E ε4 and the risk of dementia with stroke. A population-based investigation. JAMA 1997; 277: 818-821.
- Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun study. JAMA 1997; 277: 813-7.
- Tomlinson BE, Blessed G, Roth M. Observations on the brains of demented old people. J Neurol Sci 1970; 11: 205-242.
- Tschanz JT, Corcoran C, Skoog I, Khachaturian AS, Herrick MS, Hayden KM, Welsh-Bohmer KA, Calvert T, Norton MC, Zandi P, BreitnerJCS, the Cache County Study group. Dementia: the leading predictor of death in defined elderly population. Neurology 2004; 62: 1156-1162.
- Udea K, Kawano H, Hasuno Y et al. Prevalence and etiology of dementia in a japanese community. Stroke 1992; 23: 798-803.
- Vallet PG, Guntern R, Golaz J, Delacourte A, Robakis NK, Bouras C: Acomparative study of histological immonohistochemical methods for neurofibrillary tangles and senile plaques in Alzheimer’s disease. Acta Neuropathol 1992; 83: 170-178.
- Verhey F, Lodder J, Rozendaal N, Jolles J: Comparison of seven sets of criteria used for the diagnosis of vascular dementia. Neuroepidemiology 1996; 15: 16-72.
- Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. N Engl J Med 2003; 348: 1215-22.
- Von Gunten A, Kövari E, Rivara CB, Bouras C, Hof PR, Giannakopoulos P. Stereologic analysis of hippocampale Alzheimer’s disease pathology in the oldest-old: evidence for sparing of the entorhinal cortex and CA1 field. Experimental Neurology 2005; 193: 198-206.
- West MJ, Coleman PD, Flood DJ, Troncoso JC. Differences in the pattern of hippocampal neuronal loss in normal ageing and Alzheimer’s disease. Lancet 1994; 344: 769-772.

- Wetterling T, Kanitz RD, Borgis KJ: Comparison of different diagnistic criteria for vascular dementia (ADDTC, DSM-IV, ICD-10, NINDS-AIREN). Stroke 1996;27: 30-36.
- Whitw L, Petrovitch H, Ross GW. Prevalence of dementia in older japanese-american men in Hawaï. Jama 1996;276: 955-960.
- World Health Organization (1993): ICD-10 Classification of mental and behavioral disorders: Diagnostic Criteria for Research. WHO, 36-40.
- Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, Ohmura T, Iwamoto H, Nakayama K, Ohmori S, Nomiyama K, Kawano H, Ueda K, SuseishiK, Tsuneyoshi M, Fujishima M: Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: The Hisayama study. Neurology 1995; 45: 1161-1168.
- Zekry D, Hauw JJ, Gold G. Mixed Dementia: Epidemiology, Diagnosis and Treatment. J Am Geriatr Soc 2002; 50: 1431-1438.
- Zekry D, Duyckaerts C, Moulias R, Belmin J, Geoffre C, Hermann F, et al. Degenerative and vascular lesions of the brain have synergetic effects in dementia of the elderly. Acta Neuropathol 2002; 103: 481-7.