

*10<sup>e</sup> journées du CNNHG, Biarritz 5-6 octobre 2007*

# Troubles Cognitifs et Microvasculopathies cérébrales

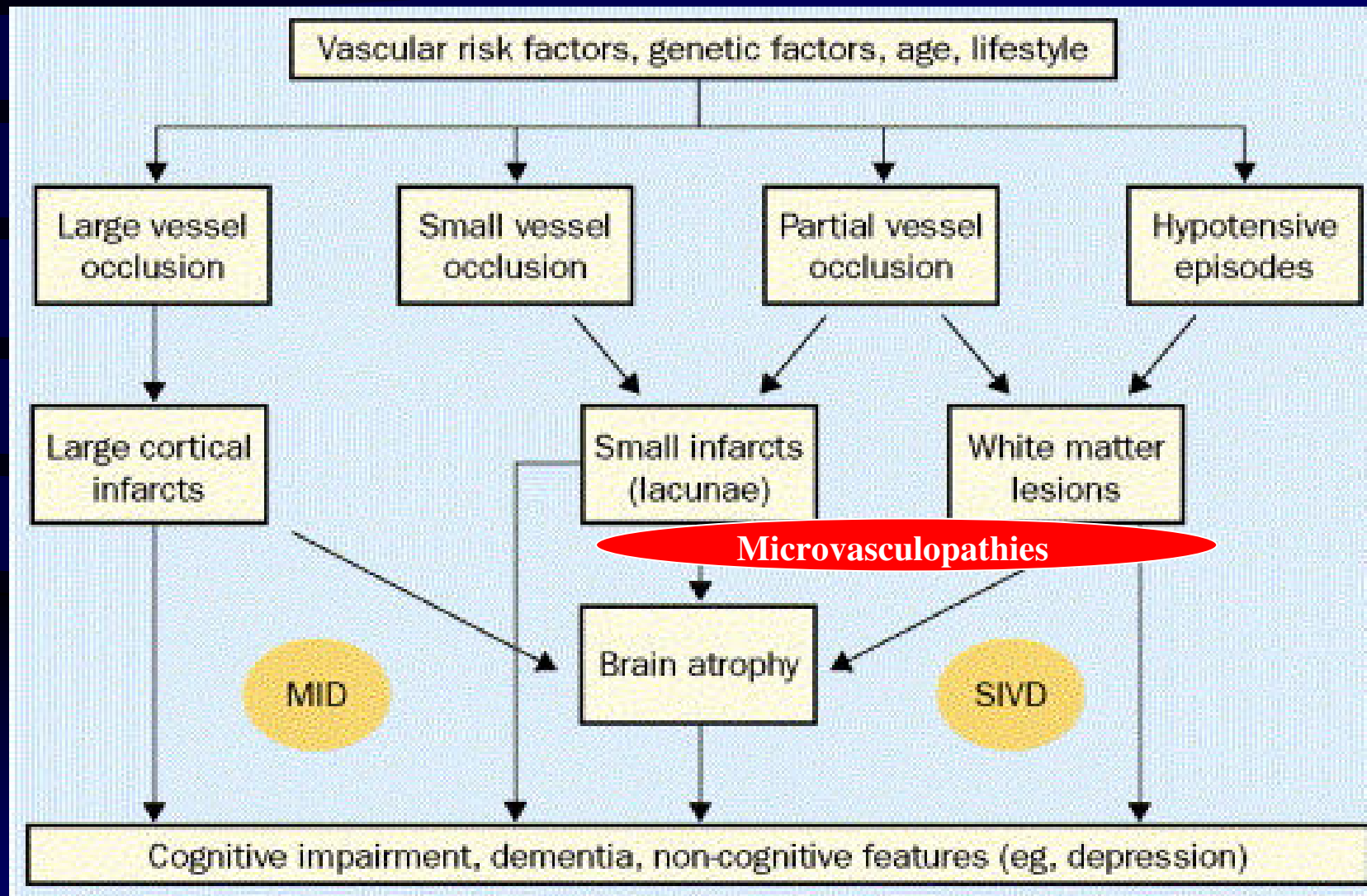
**Dr Patrick Davous**  
**Service de Neurologie**  
**Centre Hospitalier Victor Dupouy, Argenteuil**

# Certitudes et incertitudes

- 64% des AVC ont des troubles cognitifs
- 34% des déments ont des lésions vasculaires
- 1 AVC = 2 microbleeds = 10 infarctus silencieux
- Les facteurs de risque vasculaire sont des facteurs de déclin cognitif
- La présence d'infarctus silencieux ou une forte charge lésionnelle de la substance blanche à l'imagerie double le risque de démence
- La prévention peut jouer un rôle majeur
- Le concept de démence vasculaire reste discuté, le concept de démence mixte est imprécis, le concept de MCI n'est pas spécifique
- La population étudiée est hétérogène, l'épidémiologie encore insuffisante (risque de perte de suivi de 40 à 50% dans les études longitudinales à 5 ans)
- Les lésions vasculaires cérébrales relèvent de mécanismes et d'étiologies multiples
- L'association avec la maladie d'Alzheimer augmente avec l'âge



# Les Démences vasculaires pures sont rares La majorité (environ 70%) sont des artériopathies distales

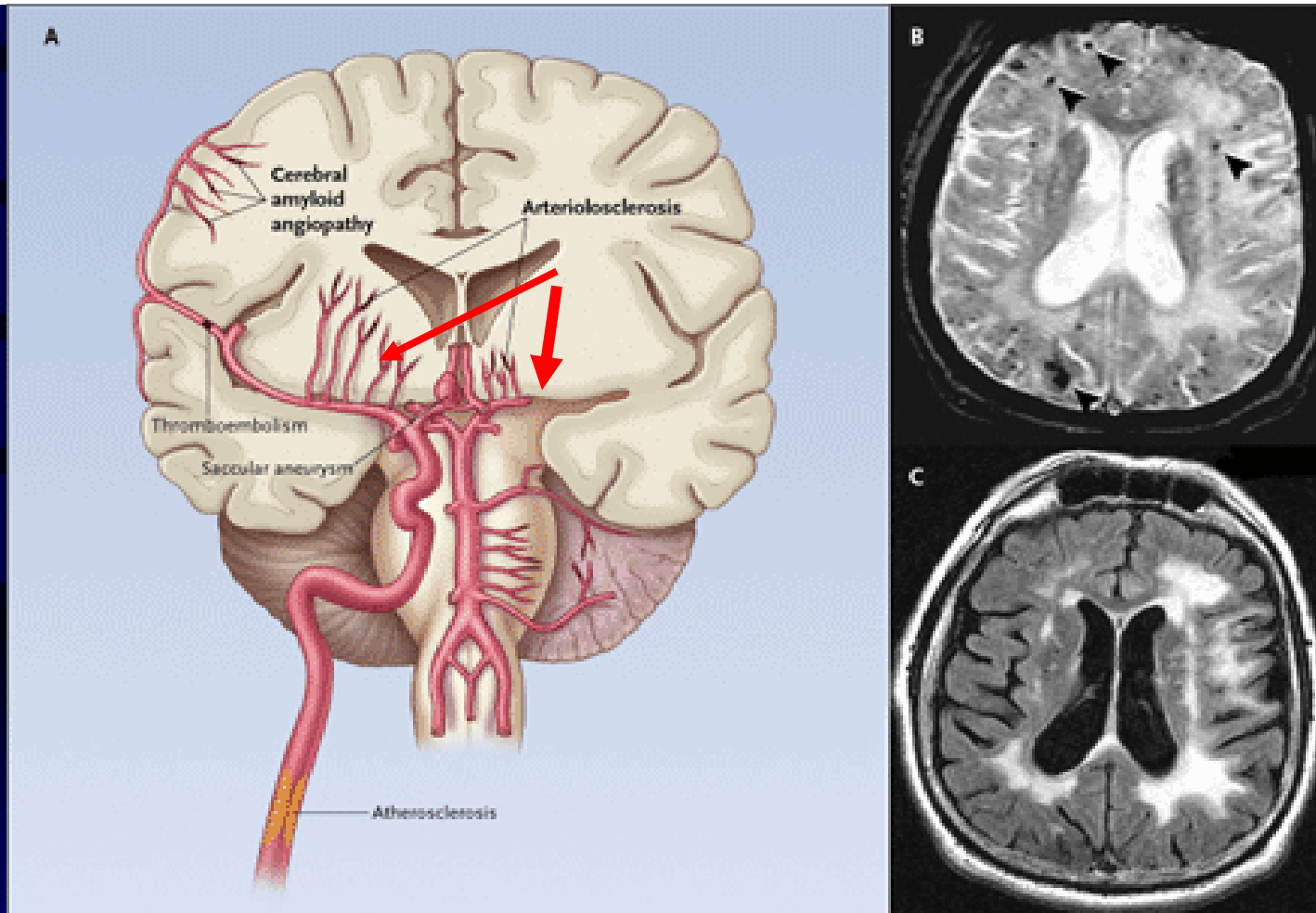


# microvasculopathies

- *Avec facteurs de risque vasculaires*
  - Artériosclérose
  - Hypertension artérielle
  - Diabète type 2
  - Hypoperfusion
  - Inflammation
- *Génétiquement déterminées*
  - CADASIL (notch 3)
  - CARASIL
  - HERNIS
  - Col4a1
  - ischémie s.blanche (ch4,17)
  - angiopathie amyloïde (APP, Cystatin C)...



# « Small vessels, big problems »



patrick.davous@ch-argenteuil.fr

SM Greenberg, NEJM, 2006, 354,1451

# Problématique

- Quels critères diagnostiques ?
  - Quelle spécificité au sein des démences vasculaires ?
  - Quels critères clinico-radio-pathologiques ?
  - Existe-t-il un MCI prédictif de démence vasculaire ?
  - Quels facteurs de risque ?
- Quelle évaluation neuropsychologique ?
  - Le choix des tests
  - Faut-il réviser le concept de démence sous-corticale ?
- Quels modèles ?
  - Leucoaraiose
  - CADASIL
  - Angiopathie amyloïde

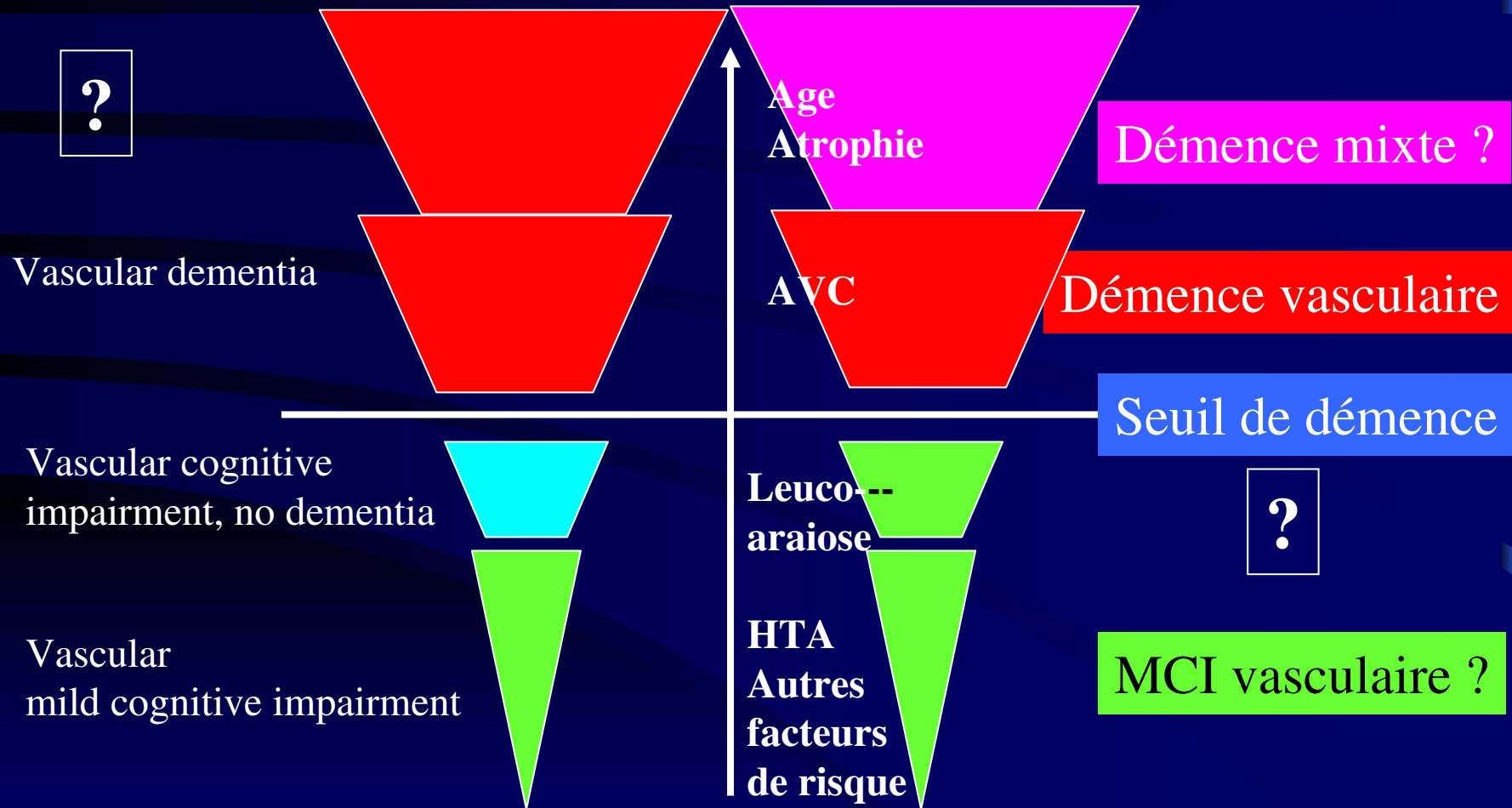


# Quels critères diagnostiques ?

- Critères de démence inadaptés
- Exclusion explicite des autres démences type Alzheimer ?
- Cadre « VasCog » trop large ?
- Critères de MCI vasculaire (VCI) ?
- Quels prérequis d'imagerie cérébrale ?
- Conserver le lien temporel avec AVC ?
- Quelle validation neuropathologique ?



# Le concept « VasCog »





# Critères diagnostiques (1)

	ADDTC	ICD-10	NINDS	DSM-IV
• Déterioration par à-coups	-	-	+/-	-
• Distribution inhomogène des déficits cognitifs	-	+	-	-
• <b>Signes neurologiques focaux</b>	<b>+/-</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+/-</b>
• Symptômes neurologiques focaux	-	-	-	+/-
• $\geq 2$ AVC ischémiques ou infarctus stratégique	+	-	+	-
• <b>Evidence de pathologie CV</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+</b>
• Rapport étiologique	-	+	+	+
• Lien temporel AVC-Démence	+	-	+/-	-



# Critères Diagnostiques (2)

The Hachinski Ischemic Score		validation anatomique	(O.R*)
Début brutal	2	a, b	
Détérioration par paliers	1	a,b,c	e (6.06)
Evolution fluctuante	2	b,c,d	e (7.6)
Confusion nocturne	1		
Relative préservation de personnalité	1	c	
Dépression	1		
Plaintes somatiques	1	a,b	
Emotivité incontrôlée	1	a,c	
Antécédents d' hypertension	1	a	e (4.3)
Antécédents d' AVC	2	a,b,c,d	e (4.3)
Athérosclerose manifeste	1		
Symptômes neurologiques focaux	2	a,b,c	e (4.4)
Signes neurologiques focaux	2	a,b	

\* Alzheimer ( $\leq 4$ ) vs vasculaire ( $\geq 7$ ): Sensibilité 89%, Spécificité: 89.3%

(a: Rosen et al, 1980 (N=14)    b: Erkinjuntti et al, 1988 (N=37)    c: Mölsä et al, 1985 (N=58)

d: Fisher et al, 1991 (N=32)    e: Moroney et al., 1997 (N=312, metaanalyse)\*



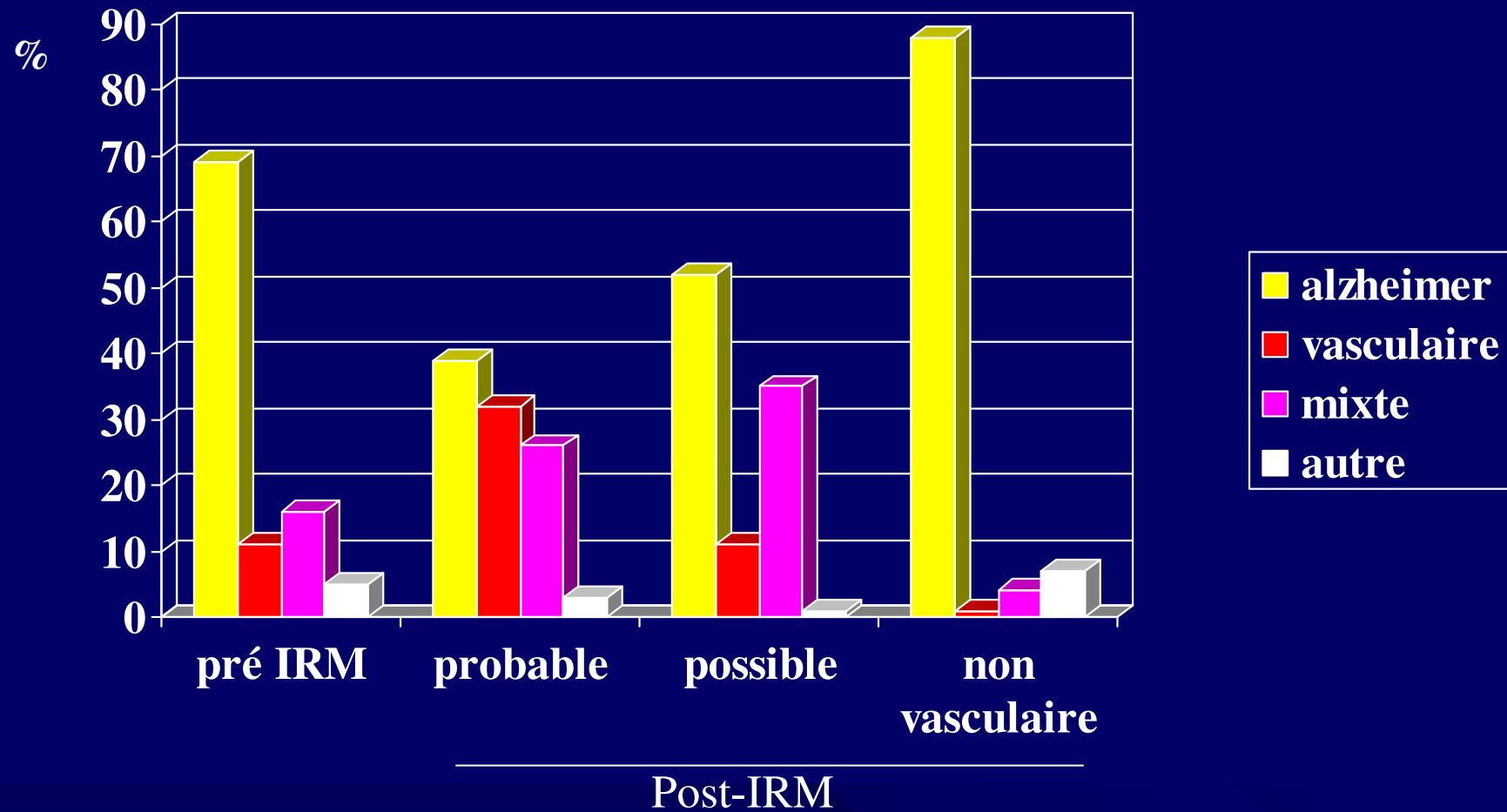
patrick.davous@ch-argenteuil.fr

# Corrélations anatomo-cliniques

Démences Vasculaires N	Sensibilité / Spécificité
Zekry et al, 2002	33 78-89% (HIS) / 53-86% (NINDS)
Gold et al, 2002	89 20-70% (ADDTC)/ 78-94% (ICD10)
Knopman et al, 2003	89 17-75% (DSMIV et / 64-97% (NINDS et ICD10) ADDTC)



# Impact de l'imagerie sur le diagnostic (Cardiovascular Health Cognition Study)



patrick.davous@ch-argenteuil.fr

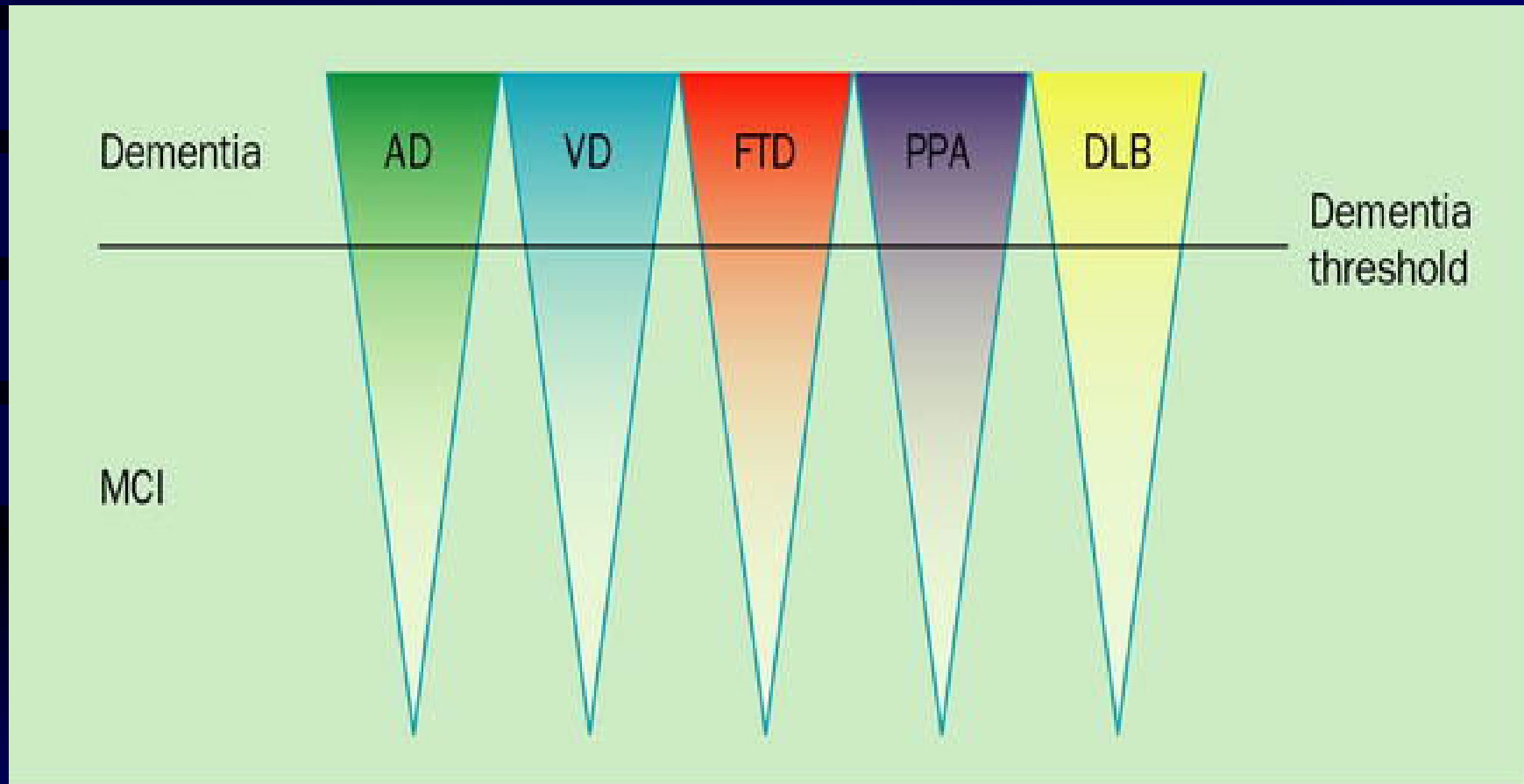
d'après Kuller et al, Neurology, 2005, 64, 1548

# Des critères diagnostiques plus spécifiques: SIVD (subcortical ischaemic vascular dementia)

- Syndrome cognitif:
  - syndrome dysexécutif
  - troubles mnésiques modérés
  - détérioration significative
- Maladie cérébro-vasculaire
  - documentée par imagerie
  - signes neurologiques de type sous-cortical
- Critères complémentaires
  - signes d'atteinte du 1<sup>o</sup> motoneurone
  - syndrome pseudo-bulbaire (dysarthrie, tr déglutition, tr marche, tr sphinctériens)
  - troubles psycho-comportementaux
- Critères de Dg improbable
  - début par des troubles mnésiques progressifs
  - absence de corrélation lésionnelle en imagerie
  - absence de maladie cérébro-vasculaire



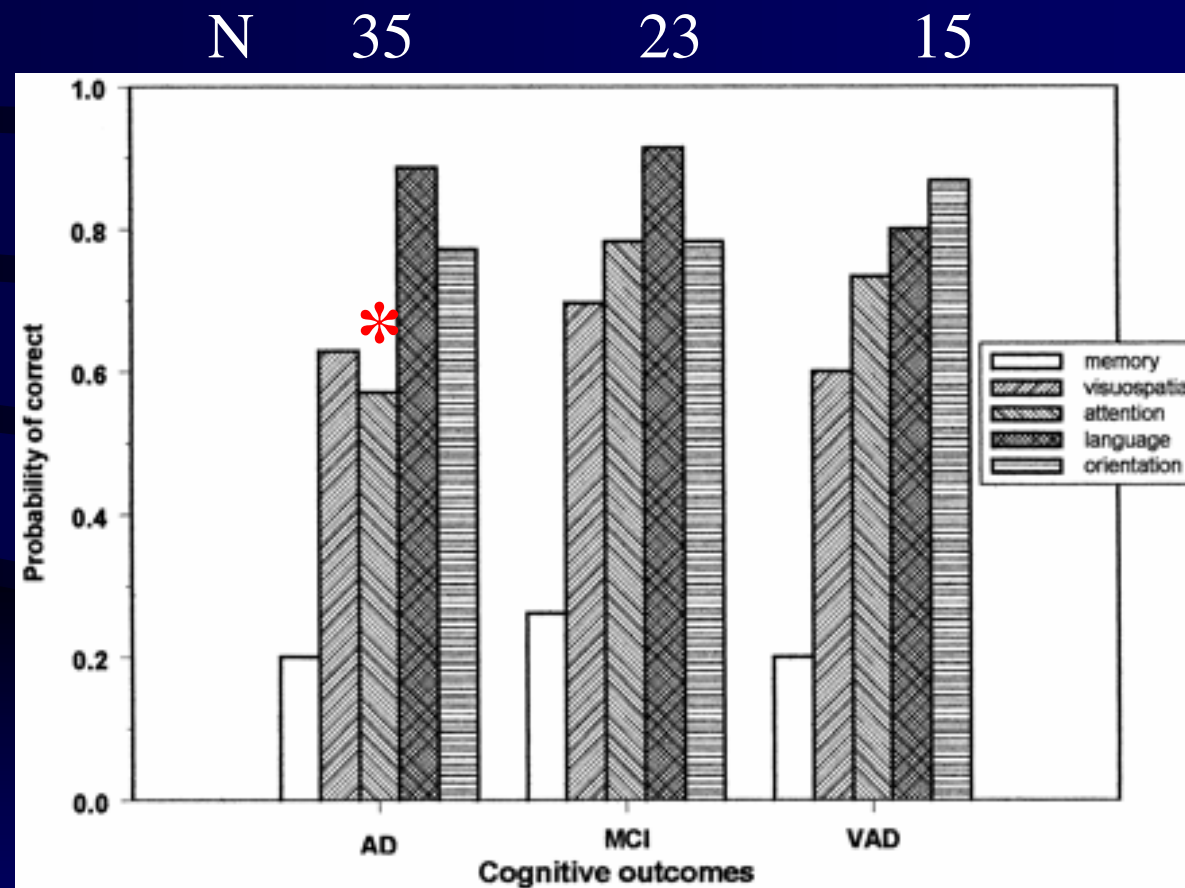
# Existe-t-il un MCI Vasculaire ?



patrick.davous@ch-argenteuil.fr

(Dubois et Albert, Lancet Neurol. 2004,3, 246)

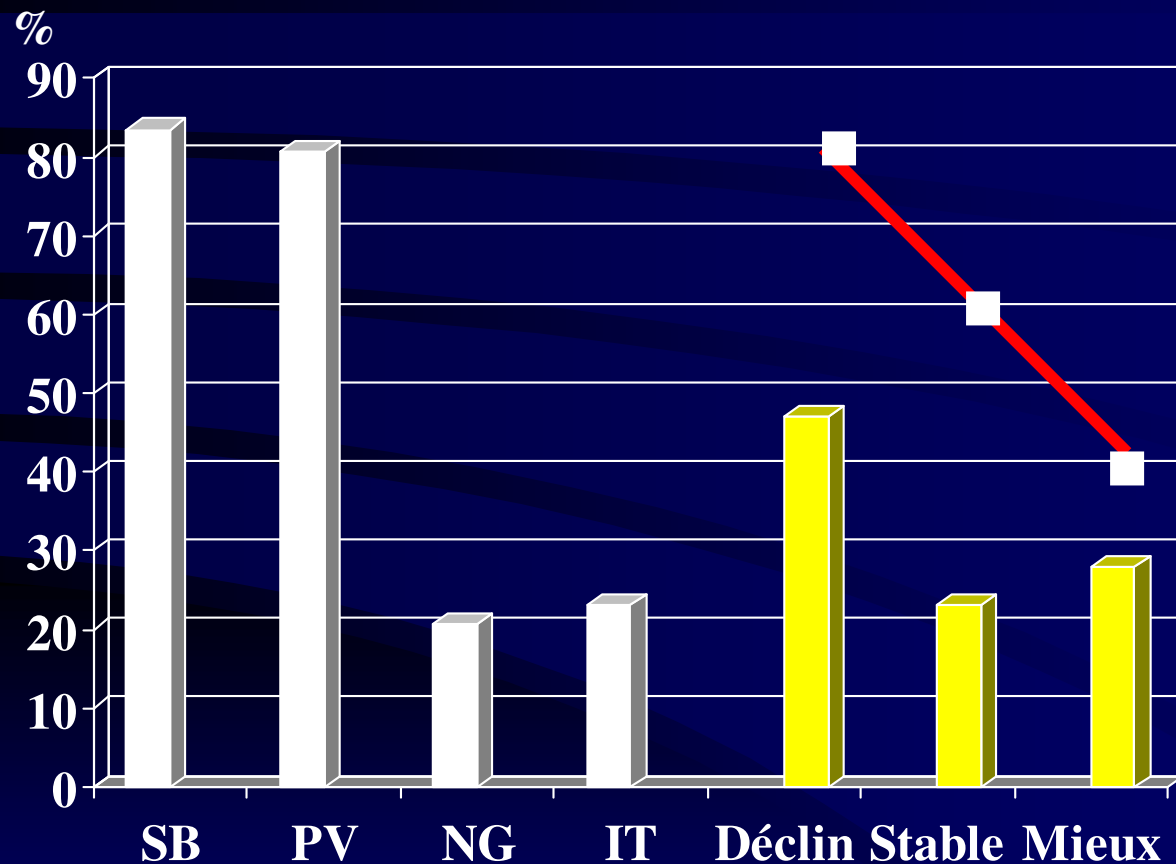
# MCI et démence vasculaire



patrick.davous@ch-argenteuil.fr

JS Meyer et al, 2002, N=73

# MCI et hypersignaux IRM



N=170

MCI Amnésique: 21%

A. multidomaine: 52%

MCI Non amnésique: 22%

NA. Multidomaine: 5%

■ hypersignaux  
■ évol.MMS



patrick.davous@ch-argenteuil.fr



# Prédiction neuropsychologique préclinique à 5 ans (Canadian Study of Health and Aging)

	Odds Ratio	95% CI	p
<b>Incident VCI vs NCI*</b>			
Buschke's Cued Recall Test: Free Recall Total	3.11	1.99–4.86	<0.001
WAIS-R Similarities	2.04	1.32–3.14	<0.001
Semantic Category Fluency	2.14	1.34–3.42	<0.001
WAIS-R Digit Symbol	2.54	1.41–4.59	<0.002
<b>Incident AD vs NCI **</b>			
Buschke's Cued Recall Test: Free Recall Total	3.24	1.81–5.81	<0.001
Rey Auditory Verbal Learning Test: Total Trials 1–5	3.02	1.41–6.50	<0.005
Letter Category Fluency	2.20	1.03–4.70	<0.05
WAIS-R Digit Symbol	2.85	1.21–6.71	<0.02
<b>Incident VCI vs Incident AD***</b>			
<b>WAIS-R Similarities</b>	<b>2.41</b>	<b>0.97–5.98</b>	<b>&lt;0.06</b>

All analyses were adjusted for baseline age, sex, years of education, and 3MS scores.(OR>2 only)

Low test scores were associated with incident VCI\*, incident AD\*\*, incident VCI\*\*\*



# Facteurs de risque

- **Facteurs démographiques**

- Age II A
- Race-Groupe ethnique II B
- Sexe (male) III C
- Education II B

- **Facteurs Athérogènes**

- Hypertension, diabète, infarctus du myocarde, tabac, dyslipidémie II B

- **Facteurs génétiques**

III C

- **Facteurs en liaison avec les AVC**

- Volume de perte tissulaire: II B
- Topographie lésionnelle: III C
- Nombre d 'Infarctus: II B
- Rapport atrophie / volume ventriculaire II B
- Lésions périventriculaires de la S.blanche II, III D
- Infarctus silencieux II D

(d 'après PB Gorelick, 1997: qualité des études I>III, degré de recommandation A>D)



# Quelle évaluation neuropsychologique ?

- Attention
- Fonctions exécutives
- Langage
- Mémoire
- Capacités visuo-spatiales
- Comportement
- Humeur
- Qualité psychométriques
- Portabilité, brièveté, Coût
- Simplicité d 'usage
- Spécificité de domaine
- Disponible en plusieurs formes
- International ou transculturel
- Sans effet plancher ou plafond
- Validé dans des essais vasculaires



# Quels tests ?

- Fonctions Exécutives: **Fluence verbale catégorielle et littérale**, **Digit symbol coding (Wechsler)** Temps de réaction, Trail making Test, Hopkins verbal learning test, (BREF, Stroop...)
- Langage: **Dénomination (Boston ,DO)**, Pyramid-palm tree test, Token test...
- Fonctions visuo-spatiales: **Figure de Rey**,(Wechsler mémoire, ADAS, Poppelreuter, Horloge..).
- Mémoire/Apprentissage: **Hopkins verbal learning test**, California, (Grober et Buschke, Paires associées (Wechsler), 5 mots...)
- Psycho-comportementaux: **NPI (questionnaire)** Echelle de Lebert, Echelles de dépression (**CES-D**), Hamilton, MADRS, Beck, Inventaire apathie...



# LADIS Neuropsychological battery

	MMSE	ADAS Mod	VADASCog			Trail	MT	Stroop
			Symbol digit digit	Digit span	Maze	Digit cancel	Verbal fluency	A
Global mental functioning	+	+						
Orientation		+						
Memory		+		+				
Attention			+	+		+	+	
Language		+						
Constructional abilities		+						
Executive functions			+			+		+
Praxis		+						
Speed and motor control					+	+		+



# Quelle batterie courte ?

- **MOCA** MOCA/30 ([www.mocatest.org](http://www.mocatest.org))  
Visuo-spatial/exécutif/5
- MMS (TMT/1, Cube/1, Horloge/3)
- Telecom Dénomination/3  
Mémoire: encodage de 5 mots/0
- MSQ Attention/6
- Fluence (digit span/2, série/1, calcul/3)
- TMT Langage/3 (répétition/2, fluence/1)  
Similitudes/2  
Mémoire rappel/5  
Orientation/6



# Faut-il réviser le concept de démence sous-corticale ?

- 1. Modifications de l'émotivité et de la personnalité (apathie, manque de spontanéité, bouffées d'irritabilité)
- 2. Troubles mnésiques
- 3. Perturbation de l'utilisation des connaissances ou de la réalisation d'activités complexes
- 4. Important ralentissement du traitement de l'information
- 5. Absence d'aphasie, apraxie ou agnosie
- (ML Albert, 1978)

- Définition incluant le concept de démence ?
- Critères neuropsychologiques bien définis ?
- Outils d'évaluation bien adaptés ?
- Autres critères psychopathologiques ?
- Concept global de fonction, de mécanisme ou de lésion ?
- Inclure les infarctus stratégiques ?



# Circuits fronto-sous-corticaux et cognition

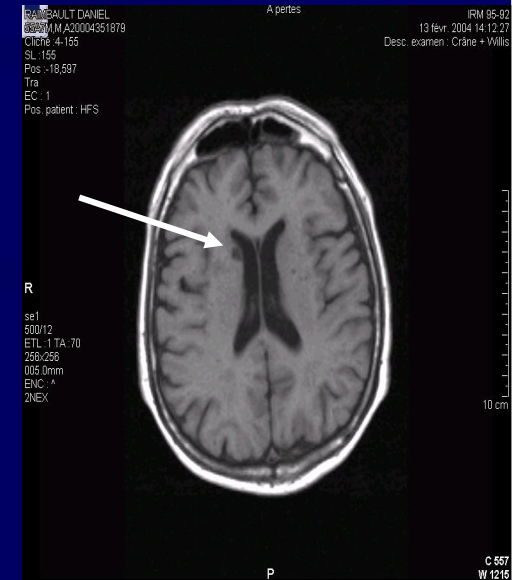
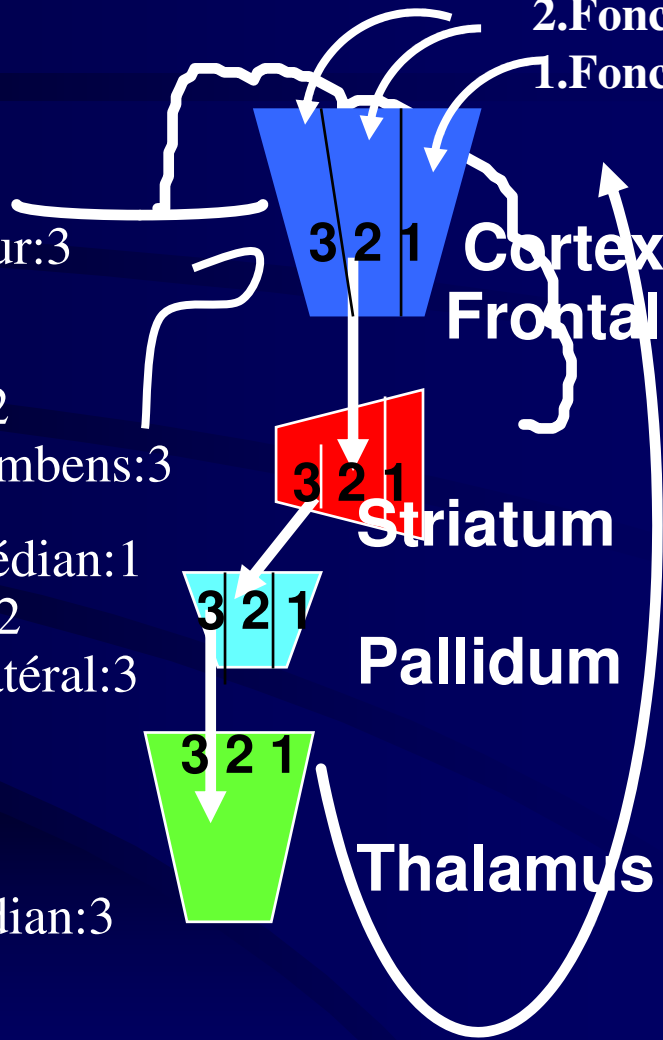
- 3. Fonctions motivationnelles
- 2. Fonctions émotionnelles
- 1. Fonctions exécutives

Cortex préfrontal Dorso-latéral:1  
 Orbito-frontal:2  
 Cingulaire antérieur:3

Caudé dorso-latéral:1  
 Caudé ventro-médian:2  
 N.Accumbens:3

Pallidum latéral dorso-médian:1  
 Pallidum médian:2  
 Pallidum rostro-latéral:3

Thalamus ventral et dorsomédian:1.2  
 Thalamus dorso-médian:3



patrick.davous@ch-argenteuil.fr

D'après J.Cummings, 1993



# Microvasculopathies: quels modèles ?

- *Avec facteurs de risque vasculaires (et leucoaraiose)*
  - Artériosclérose
  - Hypertension artérielle
  - Diabète type 2
  - Hypoperfusion
  - Inflammation
- *Génétiquement déterminées*
  - CADASIL (notch 3)
  - CARASIL
  - HERNS
  - Col4a1
  - ischémie s.blanche (ch4,17)
  - angiopathie amyloïde (APP, Cystatin C)...



# Leucoaraiose: origine ischémique par microvasculopathie ?

## • Arguments cliniques

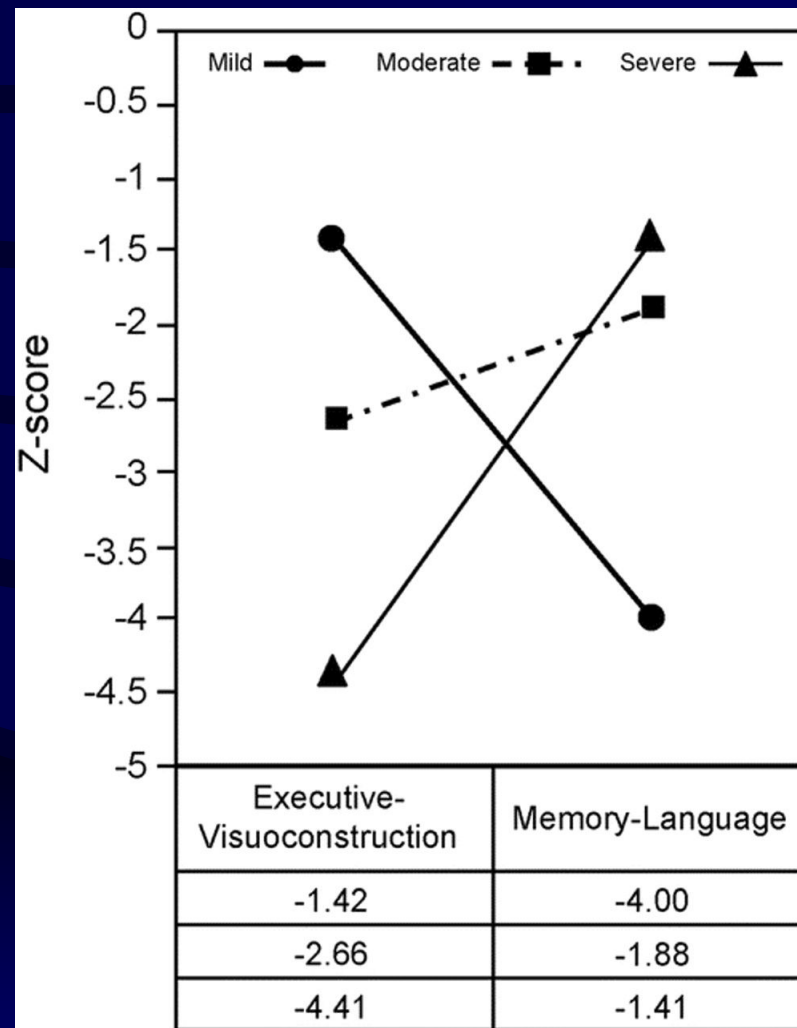
- Association à une pathologie cérébrovasculaire ou à ses facteurs de risque (HTA en particulier)
- Risque évolutif plus élevé d 'AVC et d 'infarctus du myocarde
- Arguments physio-pathologiques
- Perturbation de l 'auto-régulation et des rythmes circadiens de pression artérielle et réduction du débit sanguin cérébral
- Perturbations de la barrière HE en liaison avec l 'ischémie

## • Arguments pathologiques

- Similitude avec les leucoencéphalopathies d 'origine ischémique ou hypoxique
- Association à des altérations structurelles des petits vaisseaux de la substance blanche
- Distribution topographique des lésions. Apoptose des oligodendrocytes
- Arguments expérimentaux
- Vulnérabilité des oligodendrocytes et des axones myélinisés à l 'ischémie et au stress oxydatif . Similitude avec les lésions d 'hypo-perfusion cérébrale chronique chez le rat



# Neuropsychologie et Sévérité des lésions de la Substance Blanche



N=69



patrick.davous@ch-argenteuil.fr

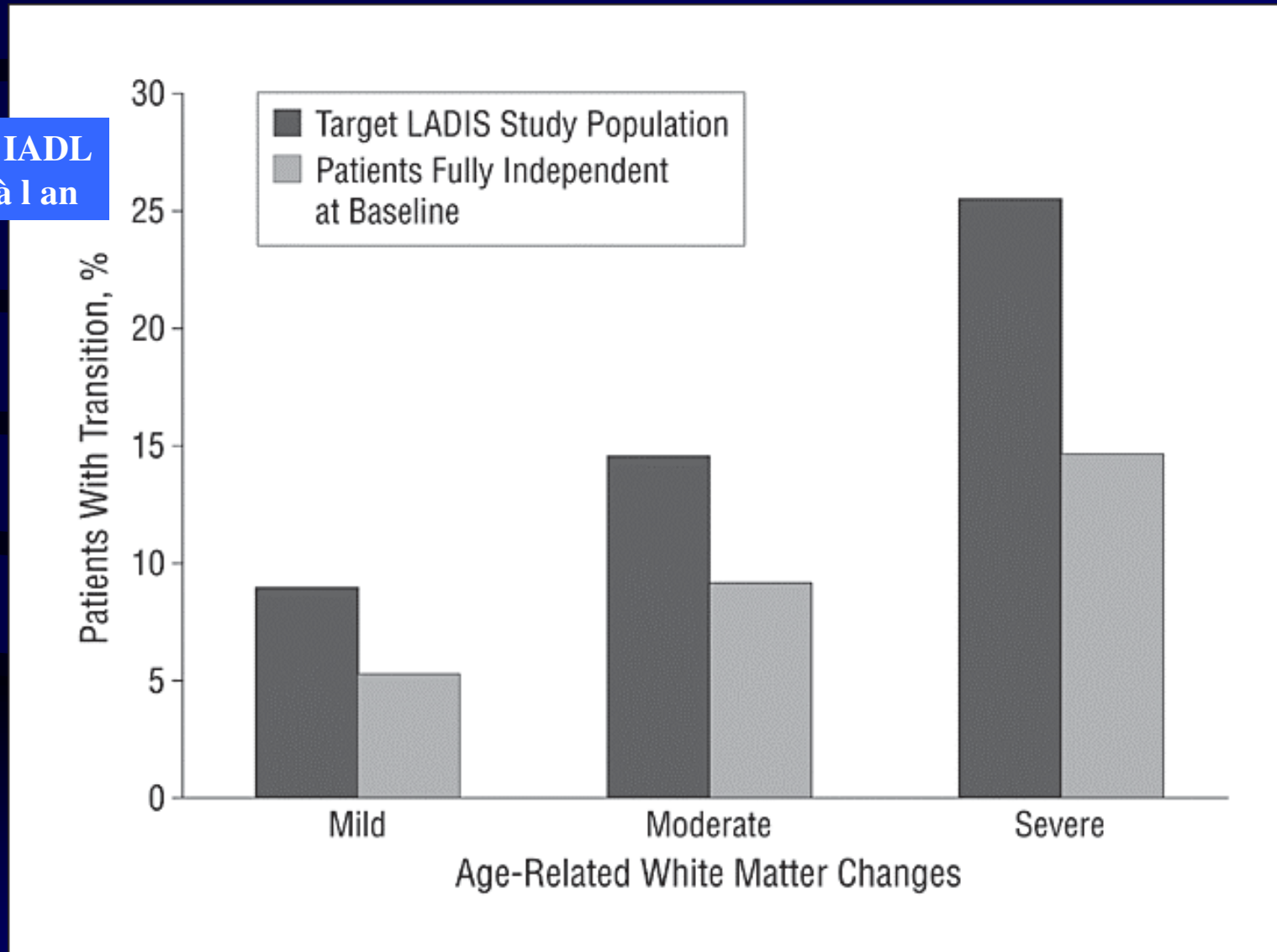
Price et al. Neurology, 2005, 65,379

# Evolutivité de la Leucoaraiose et déficits cognitifs

	N	Age	Suivi (ans)	Progression Leucoaraiose ml/an moyen / max	Domaines Cognitifs Concernés
<b>Cardiovascular Health Study 2005</b>	<b>1919</b>	<b>74</b>	<b>5</b>	<b>ND</b>	<b>3 MS Digit symbol marche</b>
<b>Rotterdam Study 2005</b>	<b>832</b>	<b>60-90</b>	<b>5.2</b>	<b>ND</b>	<b>Stroop Letter-digit subst Pas mémoire Ni fluence verbale Mémoire Conceptualisation F.visuo-spatiales</b>
<b>ASPS 2005</b>	<b>329</b>	<b>60</b>	<b>3 et 6</b>	<b>0.23 / 5.23</b>	<b>Mémoire Conceptualisation F.visuo-spatiales</b>
<b>PROSPER 2006</b>	<b>554</b>	<b>75</b>	<b>3</b>	<b>0.68 / ND</b>	<b>Stroop Périventricul. seulement</b>
<b>Danemark 2005</b>	<b>26</b>	<b>81</b>	<b>5</b>	<b>0.68 / 5.4</b>	<b>WAIS QI verbal Information Digit span Pas performance Ni MMS</b>

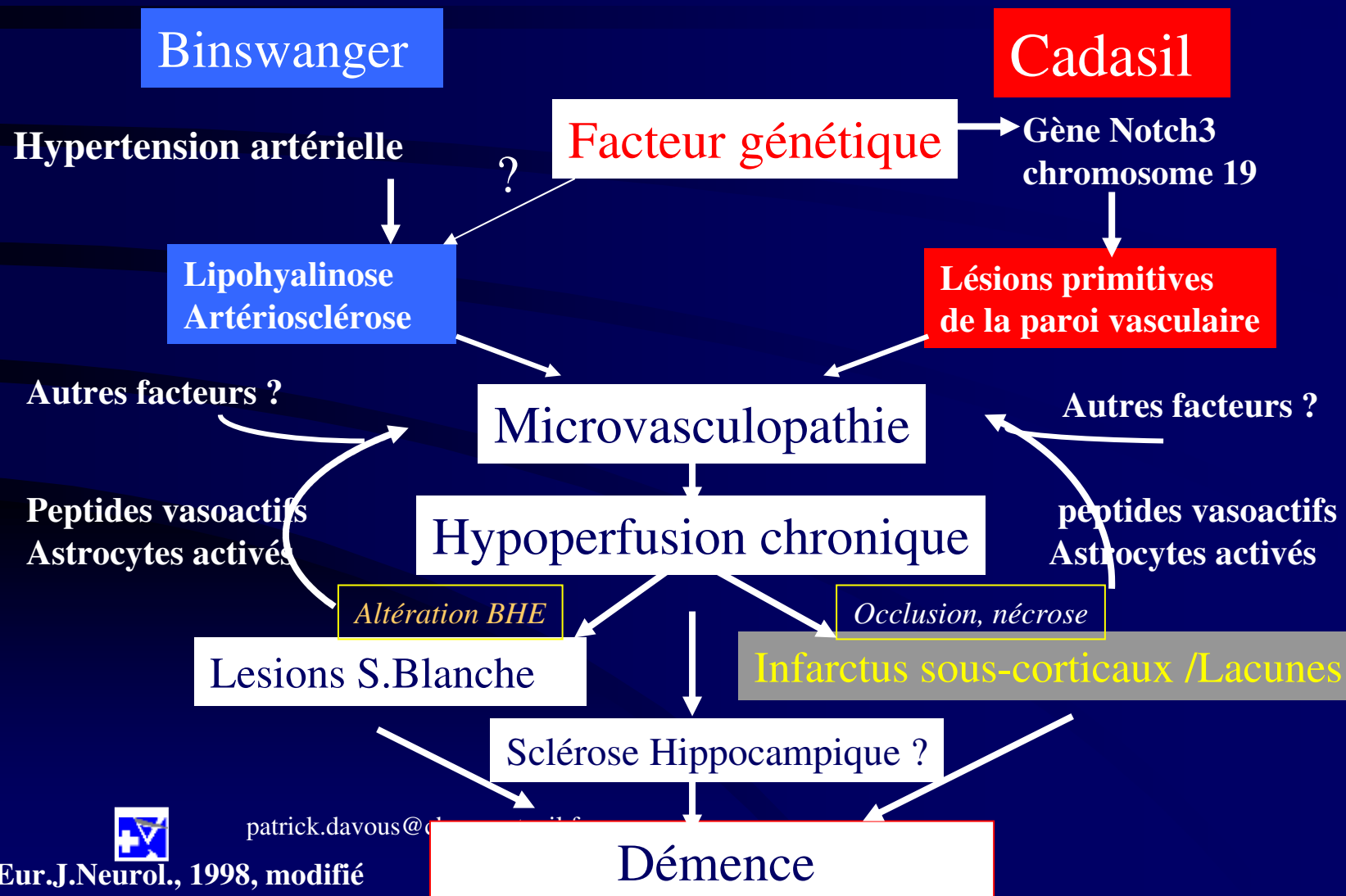


1 IADL  
à 1 an

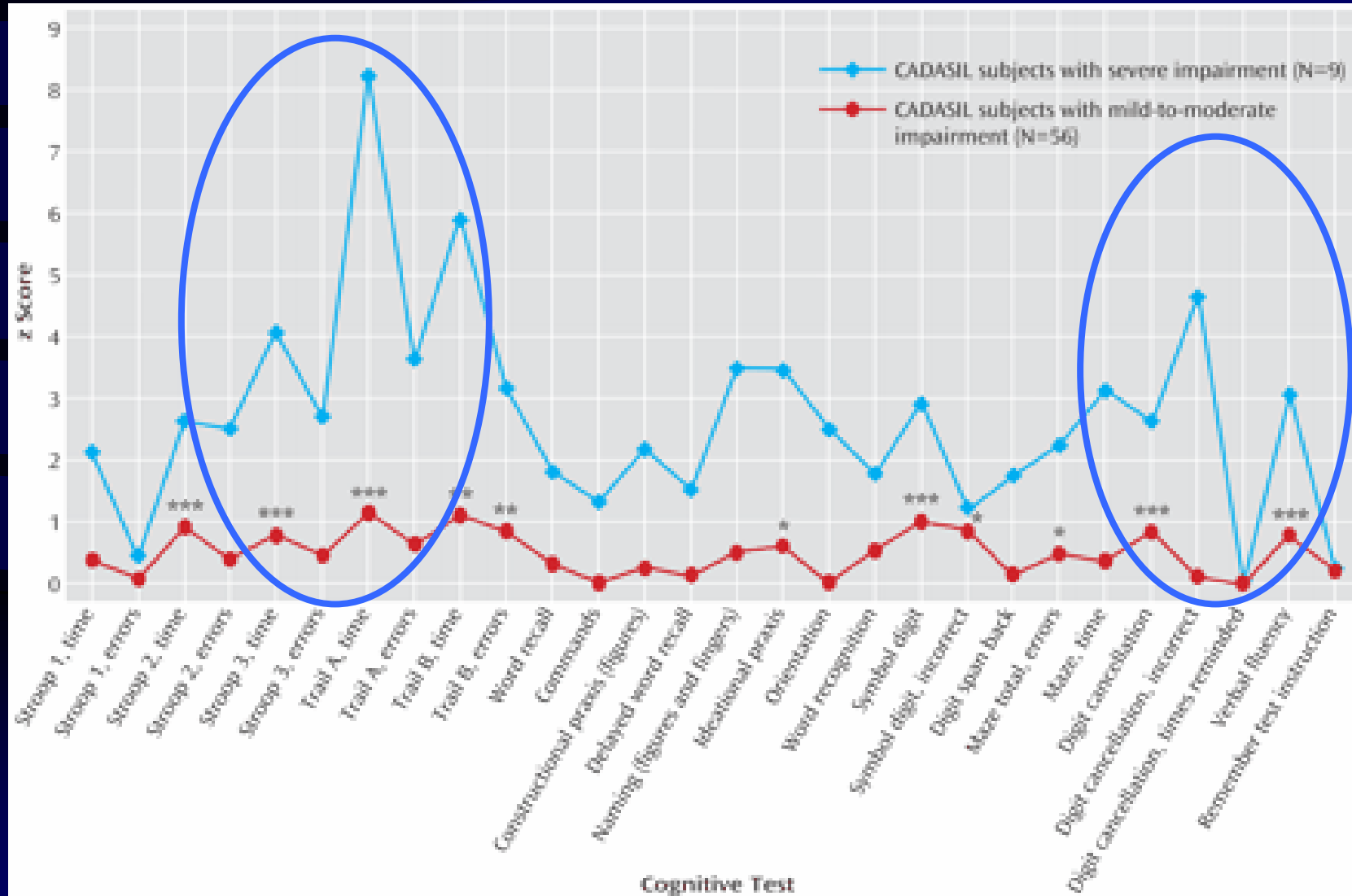


patrick.davous@ch-argenteuil.fr

# Binswanger et Cadasil: deux modèles de démence par hypo-perfusion chronique

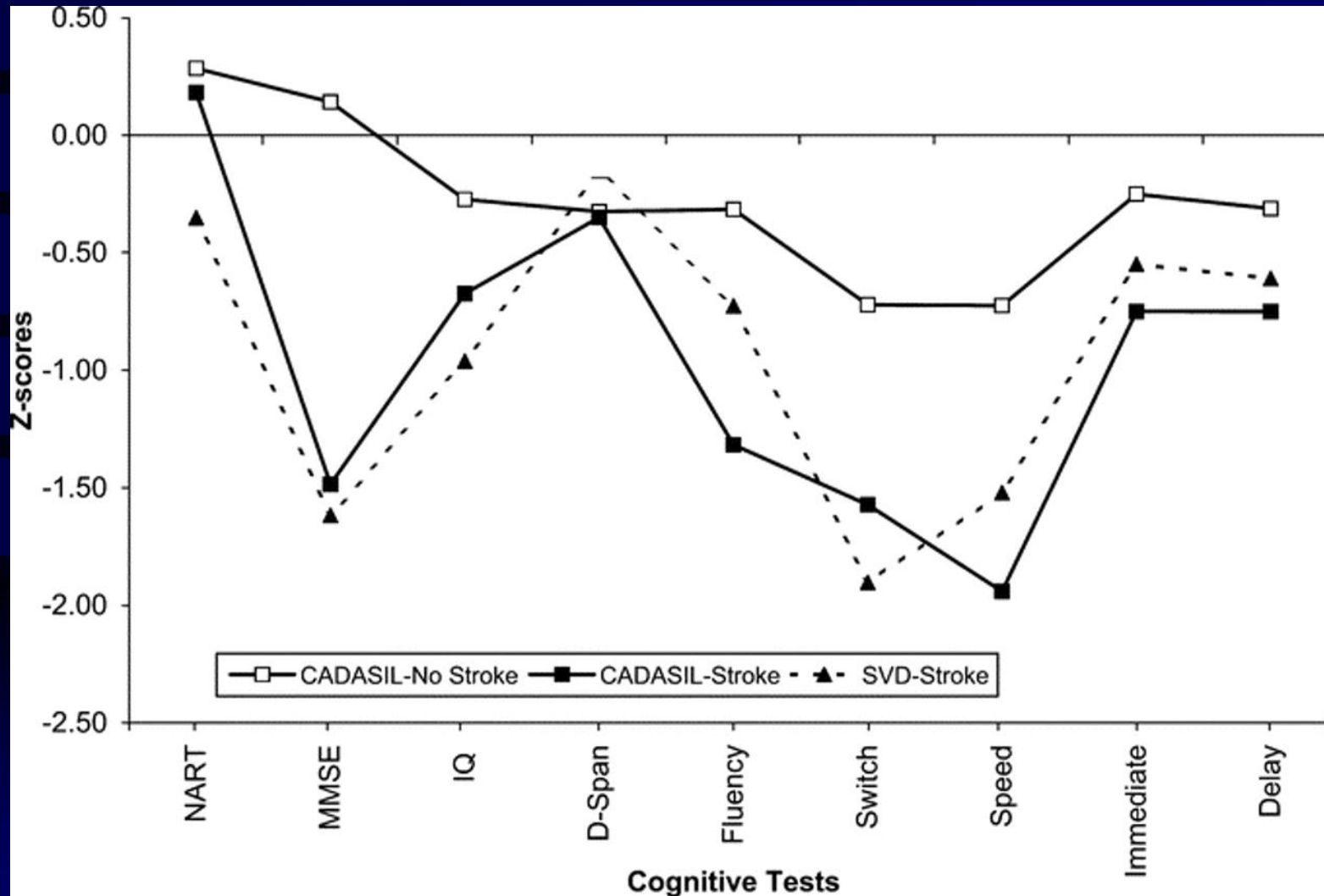


# CADASIL: Déficits neuropsychologiques



patrick.davous@ch-argenteuil.fr

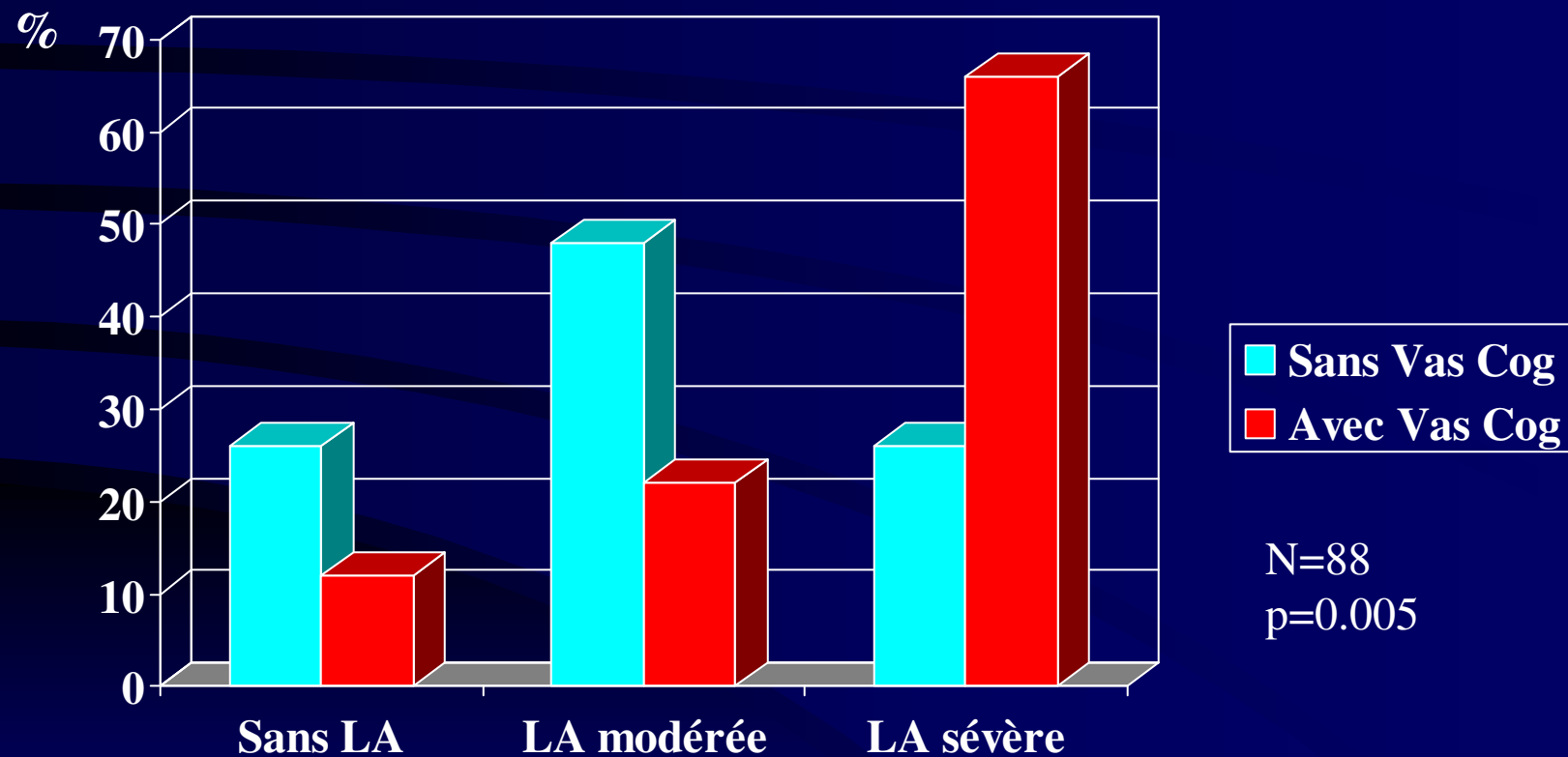
# Cadasil et autres démences vasculaires



patrick.davous@ch-argenteuil.fr



# Angiopathie amyloïde, leucoaraiose et troubles cognitifs

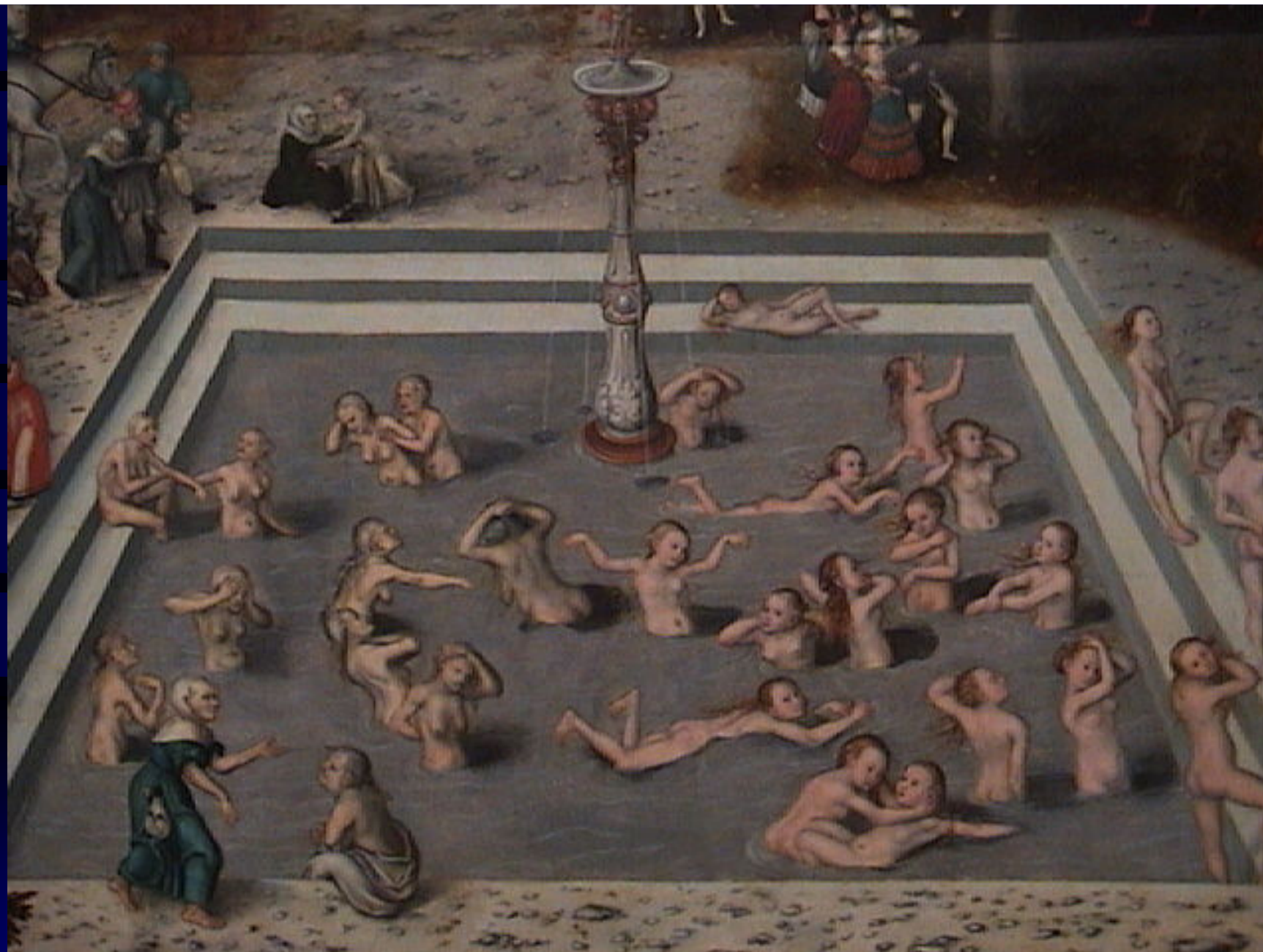


patrick.davous@ch-argenteuil.fr

# Conclusions

- Les microvasculopathies constituent la cause principale des démences vasculaires
- Les critères diagnostiques de DV, incluant l'imagerie IRM, peuvent être optimisés.
- L'évaluation neuropsychologique doit recourir à des tests appropriés mettant l'accent sur les fonctions exécutives
- Le MCI vasculaire n'est pas facilement distingué du MCI Alzheimer mais son évolutivité potentielle est réelle
- La charge lésionnelle de la Substance blanche peut constituer un facteur prédictif de démence vasculaire
- La « conversion » à la démence vasculaire est potentiellement prévenue par le traitement des facteurs de risque curables
- CADASIL est un bon modèle de démence sous-corticale par microvasculopathie





patrick.davous@ch-argenteuil.fr