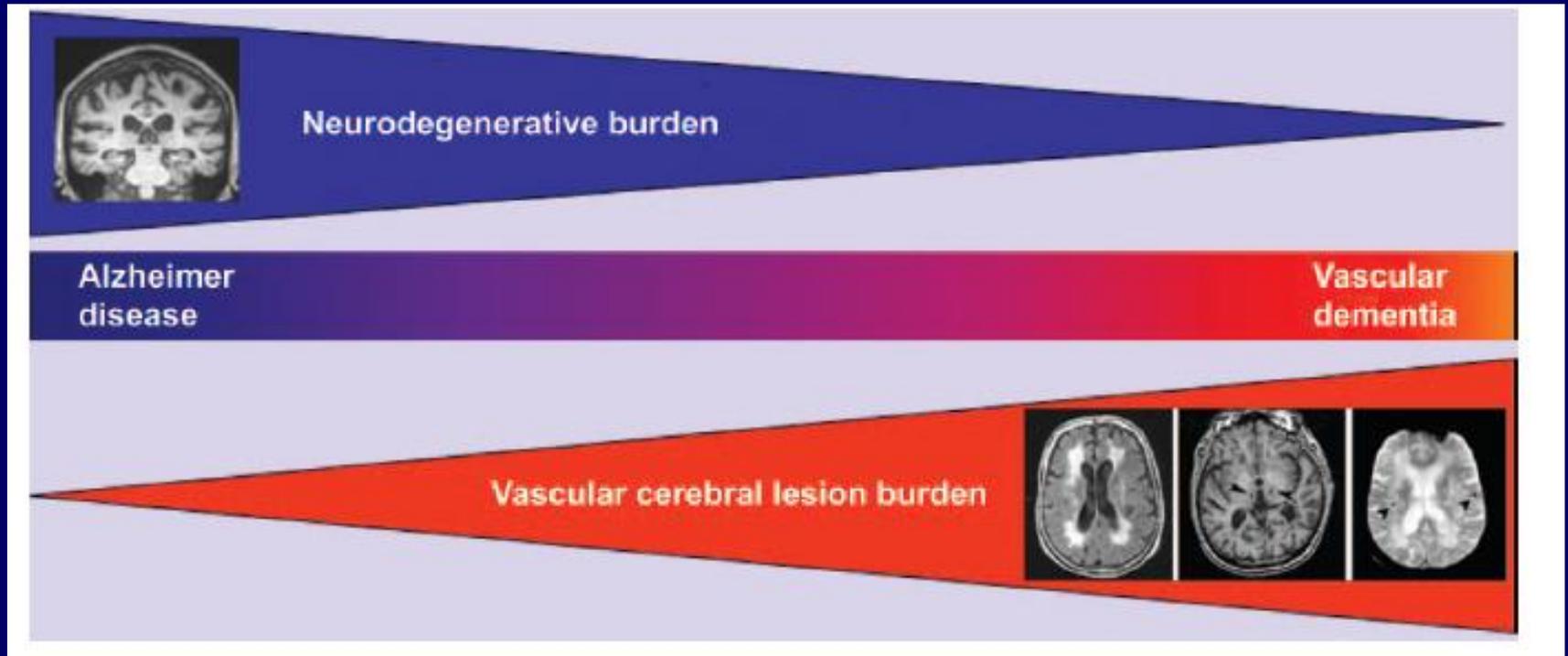


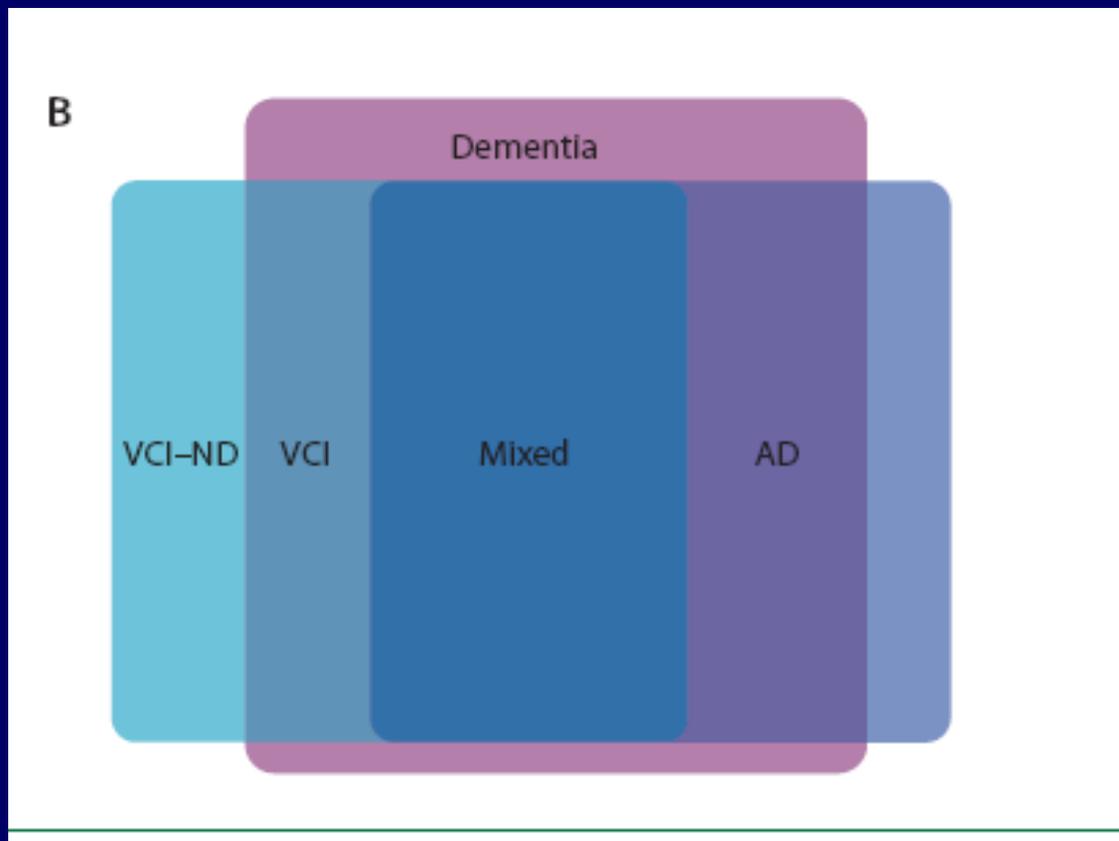
Hypertension artérielle et démences

Pr Olivier Hanon, Hôpital Broca, Paris

Classification des démences



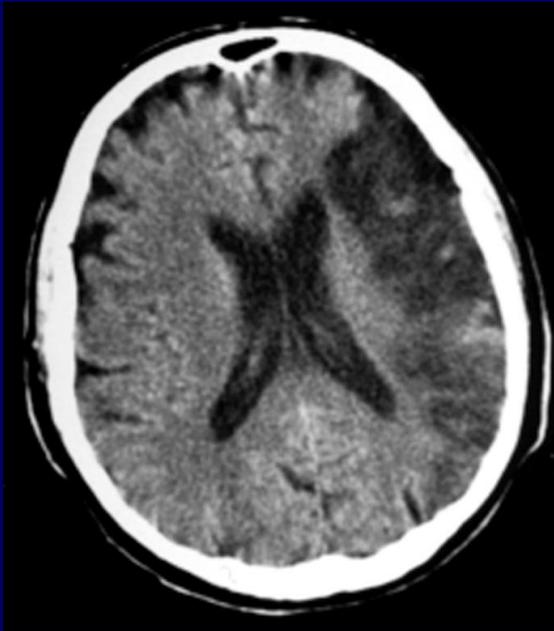
Newer representation of the overlap and relative distribution of dementia syndromes.



Lancet Neurol. 2008 Mar;7(3):246-55

Démences post AVC

Infarctus cérébral



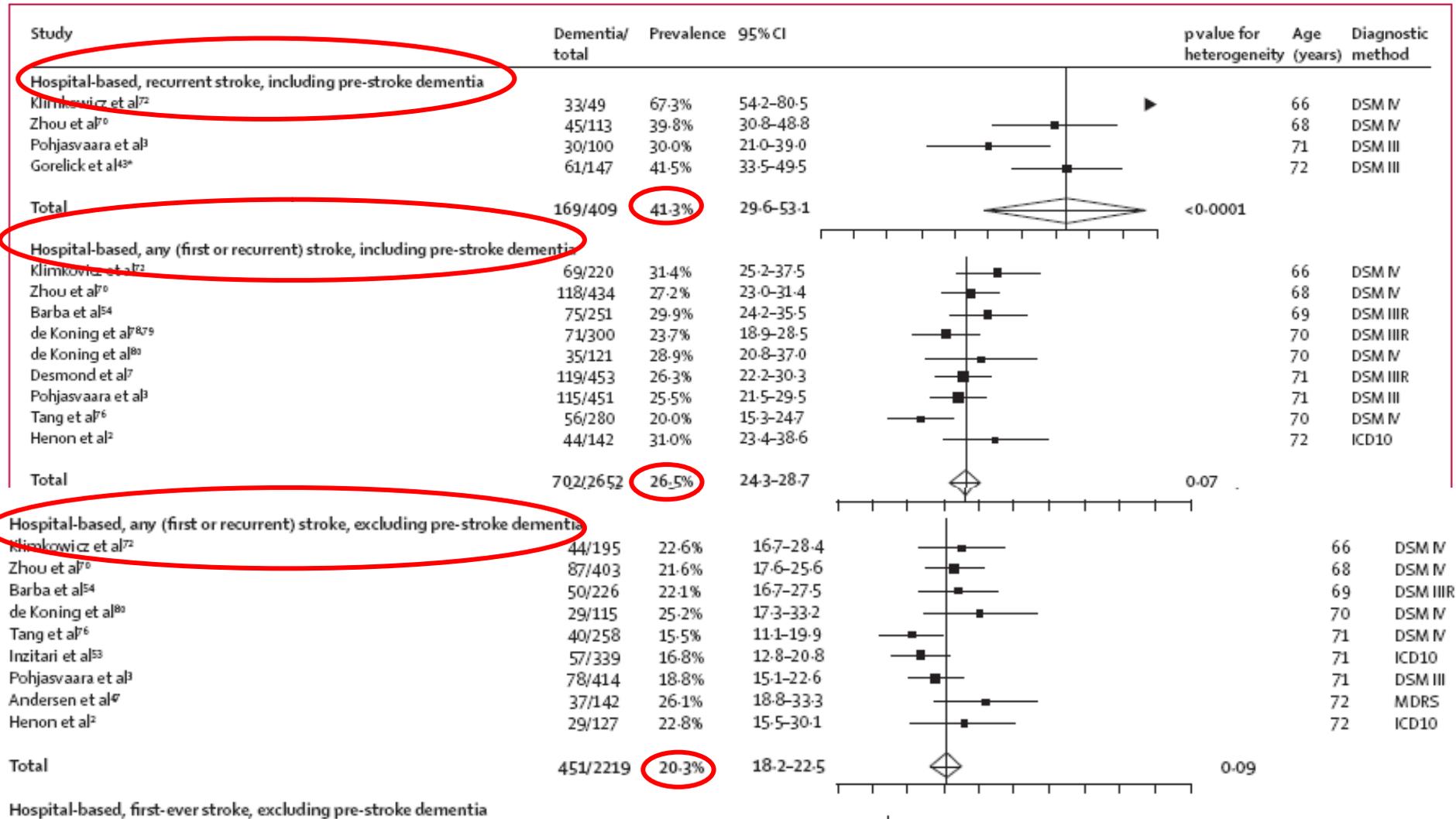
Hémorragie cérébrale



Démences post AVC – prévalence

Méta-analyse, n= 7 511,

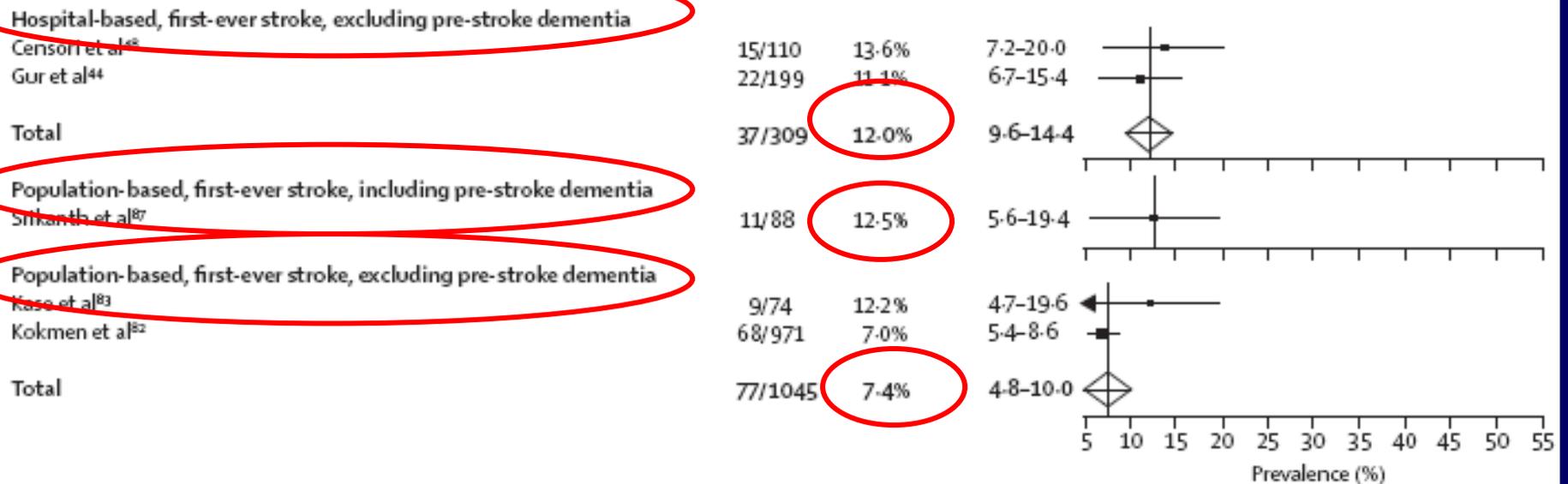
Lancet Neurol 2009; 8: 1006–18



Démences post AVC – prévalence

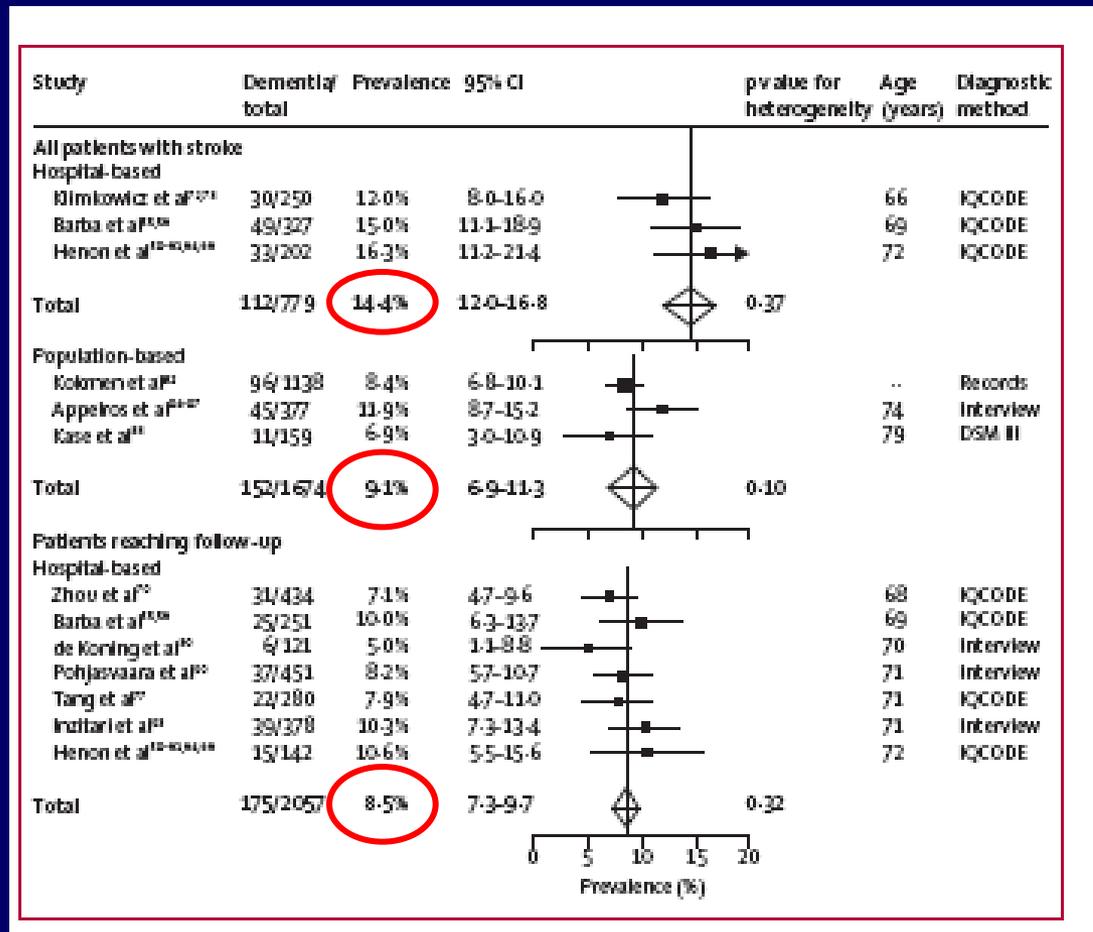
Méta-analyse, n= 7 511, 22 études

Lancet Neurol 2009; 8: 1006–18



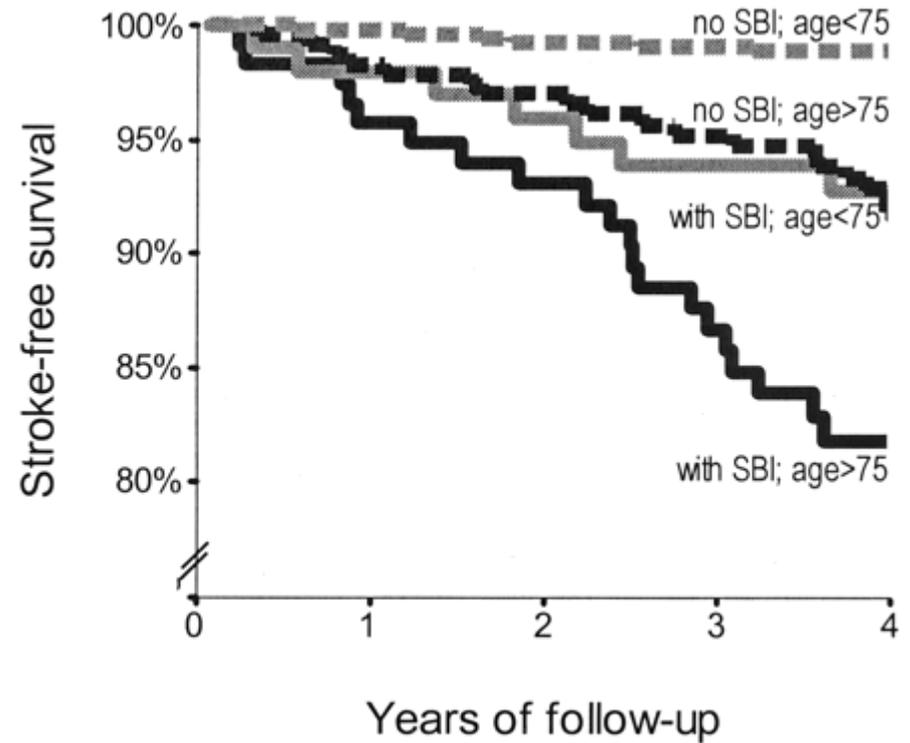
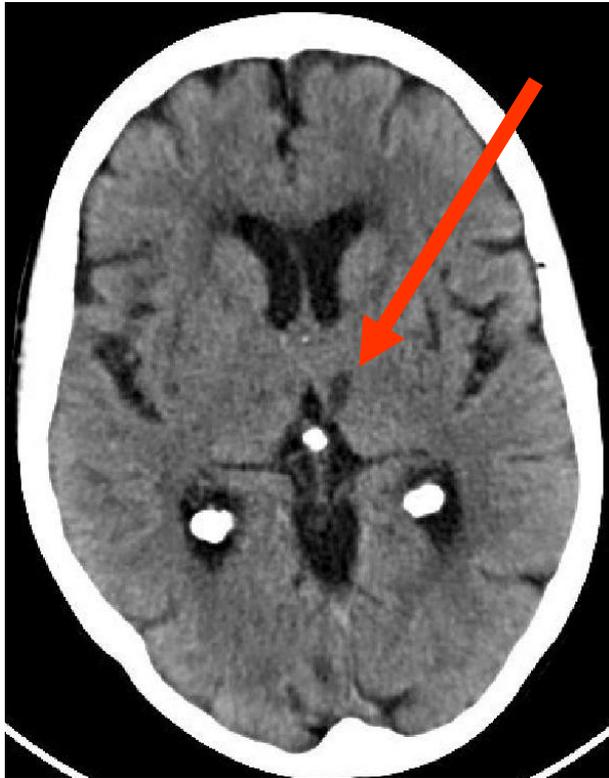
Mais aussi des démences pré AVC – prévalence

Méta-analyse



Parfois la
démence est
présente avant
l'AVC

Infarctus silencieux

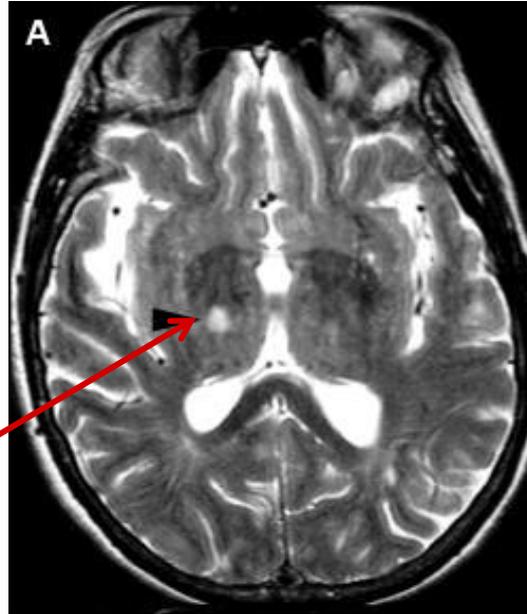


**Infarctus silencieux: suivi 4 ans,
RR démence 2,9 IC [1.09-4.70]**

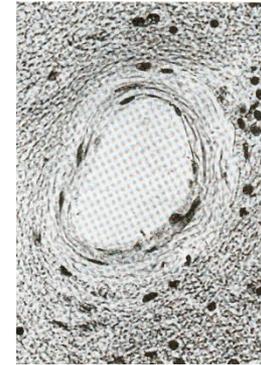
Lacunes cérébrales

- Unique ou multiples
- Très souvent cliniquement silencieuses
- Cause : HTA +++

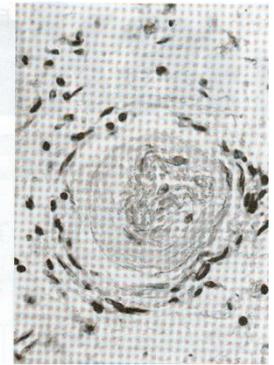
Lacune



occlusion d'une artère perforante
diamètre < 15 mm



Artériole normale

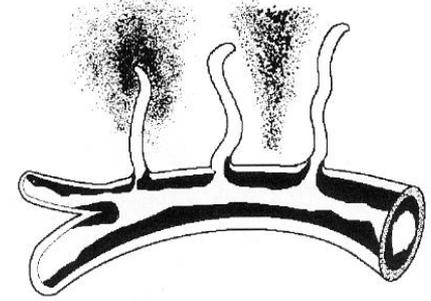


Artériole perforante
obstruée

Risque de démence (NUN study)

	OR	IC 95%
Présence de Lacune	20.7	1.5 - 288

HSB (leuco-araïose)



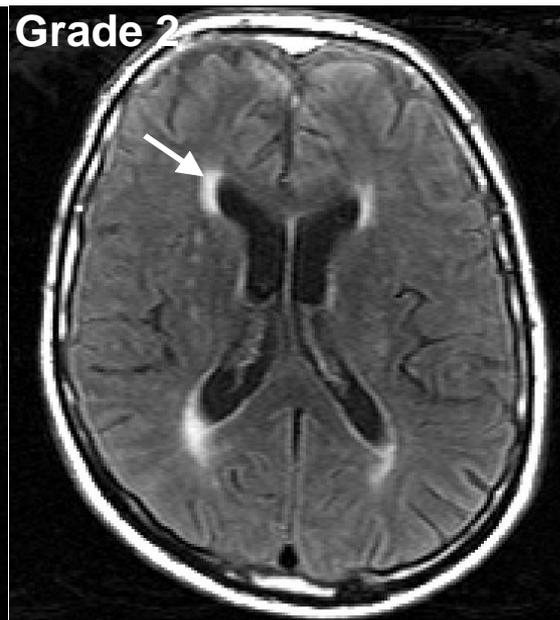
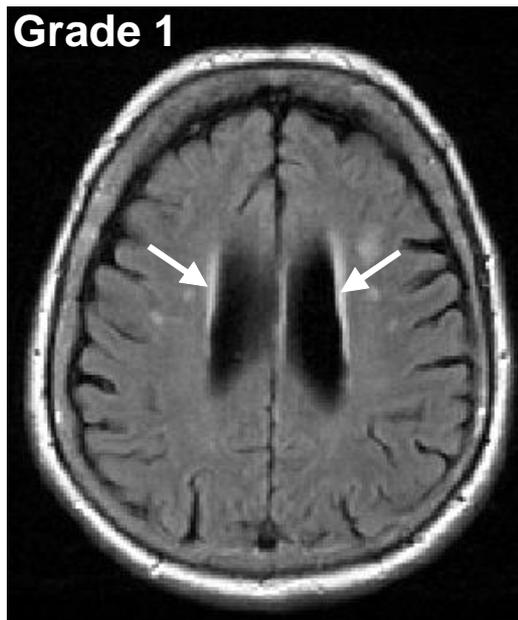
Zones ischémiques apparaissant dans la substance blanche liées à

- une hypoperfusion chronique des artères perforantes cérébrales +++
- démyélinisation, gliose, perte axonale

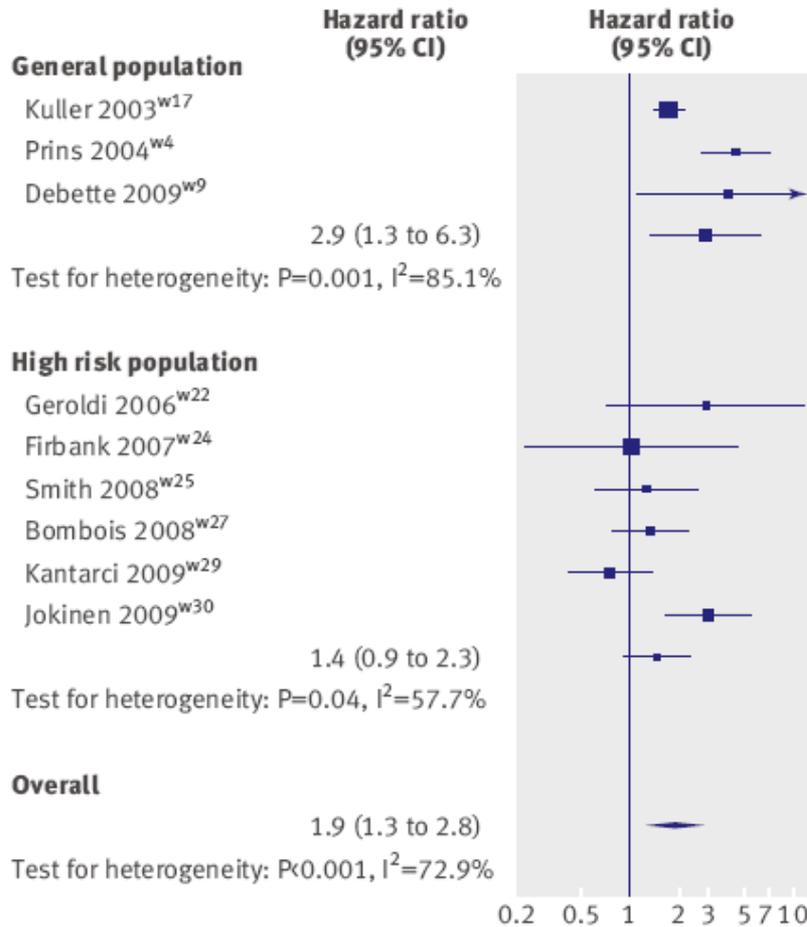
Stade I
normal

Stade II
= anormal
si < 75 ans

Stade III
anormal



The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis



HSB = FDR de démence

Fig 3 | Inverse variance meta-analysis of studies testing association of white matter hyperintensities with incident dementia

Hypertension and Alzheimer's disease

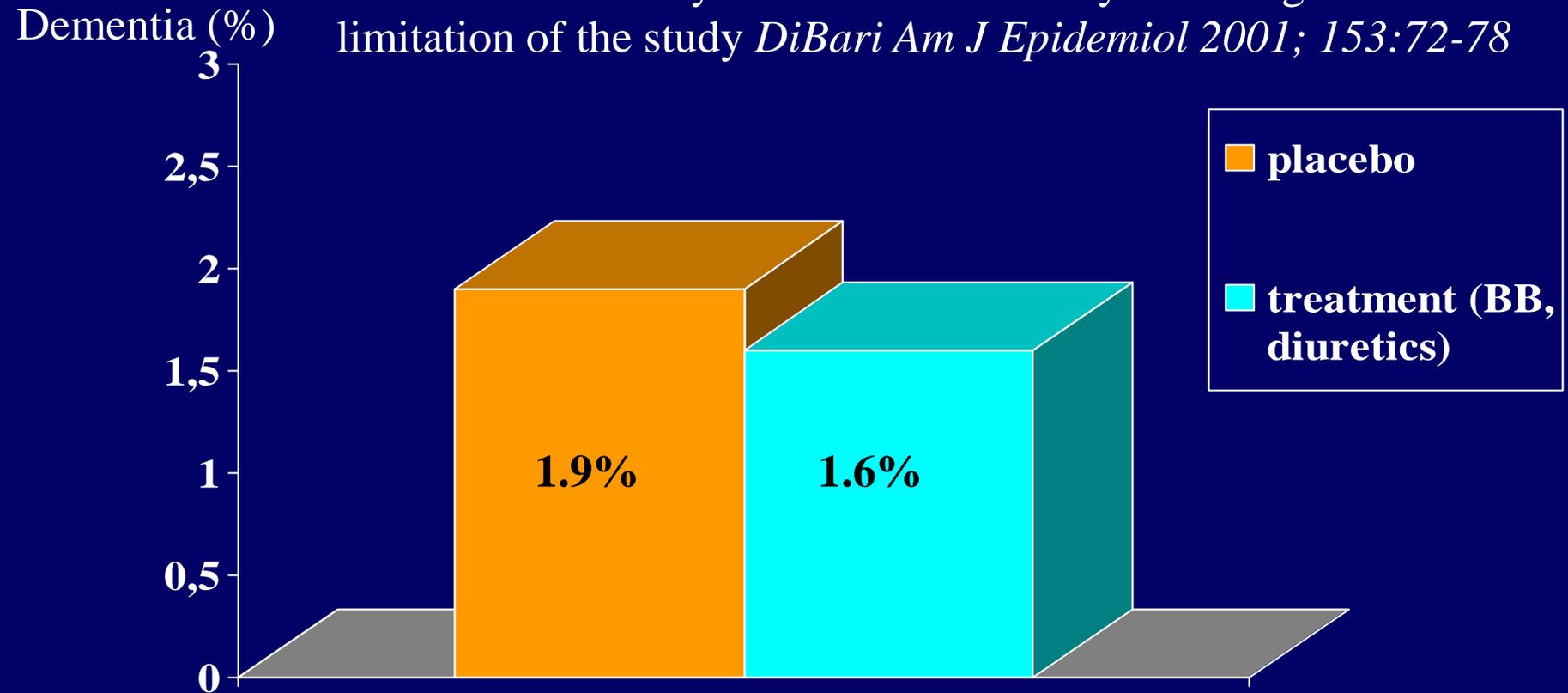
Study	Age (years)	n	Follow up	Odds ratio (CI 95%)
Launer 1995	50	3 703	25 years	4.8 (2.0 - 11.0)
Kivipelto 2001	53	1 449	21 years	3.1 (1.4 - 6.6)
Qiu 2003	81	1 270	6 years	1.4 (1.0 - 2.0)
Whitmer 2005	40 - 44	8 845	30 years	1.2 (1.0 - 1.5)
Luchshinger 2005	76.2	1 138	5.5 years	1.4 (1.1 – 1.8)

Antihypertensive treatment and dementia

SHEP study : Diuretic +/- BB

4736 hypertensive subjects, > 60 years, follow up 4.5 years

But loss of data may have biased the analysis on cognition =>
limitation of the study *DiBari Am J Epidemiol 2001; 153:72-78*

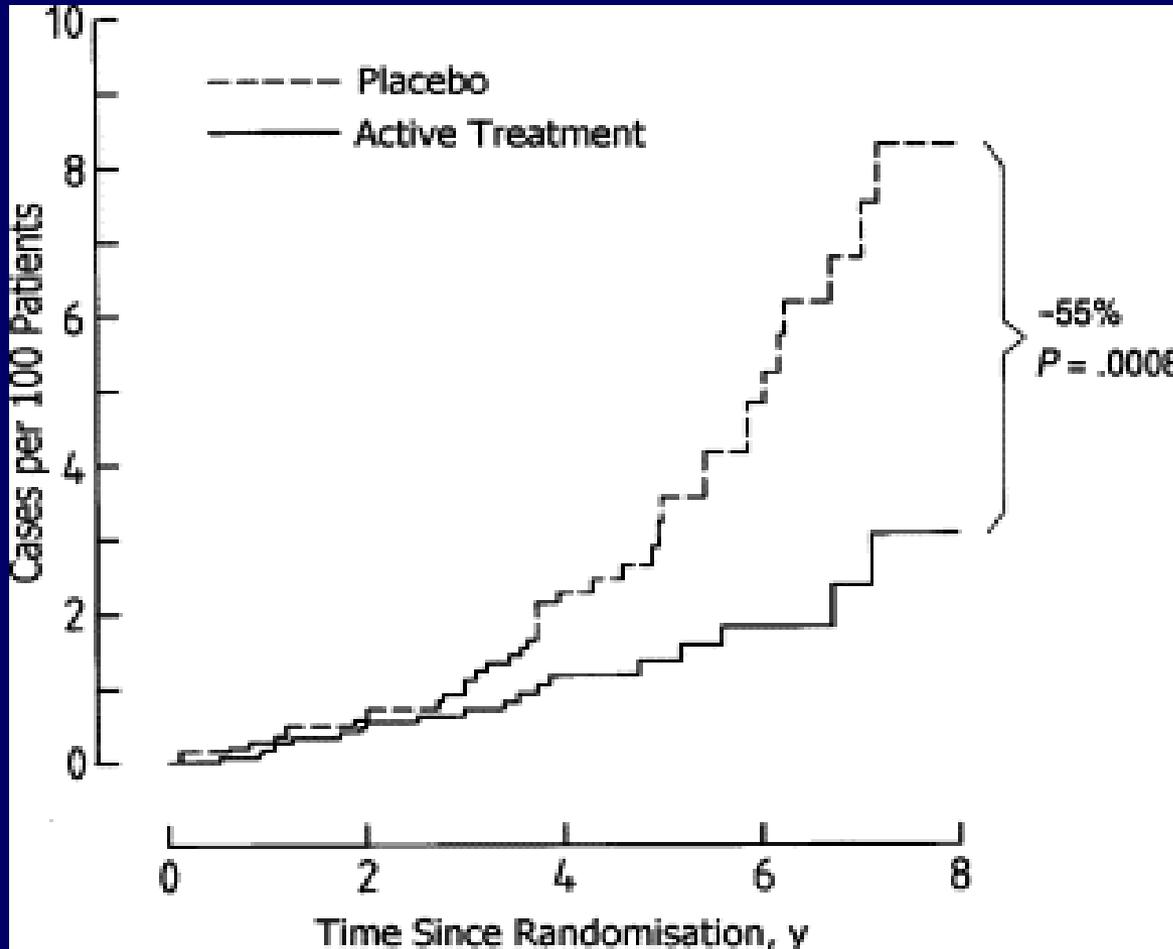


SHEP, JAMA 1991; 265:3255-64

Syst-Eur 2 : Incidence de démence

Le traitement de 1000 patients pendant 5 ans permet de prévenir 20 cas de démence.

Median follow-up : 3.9 years

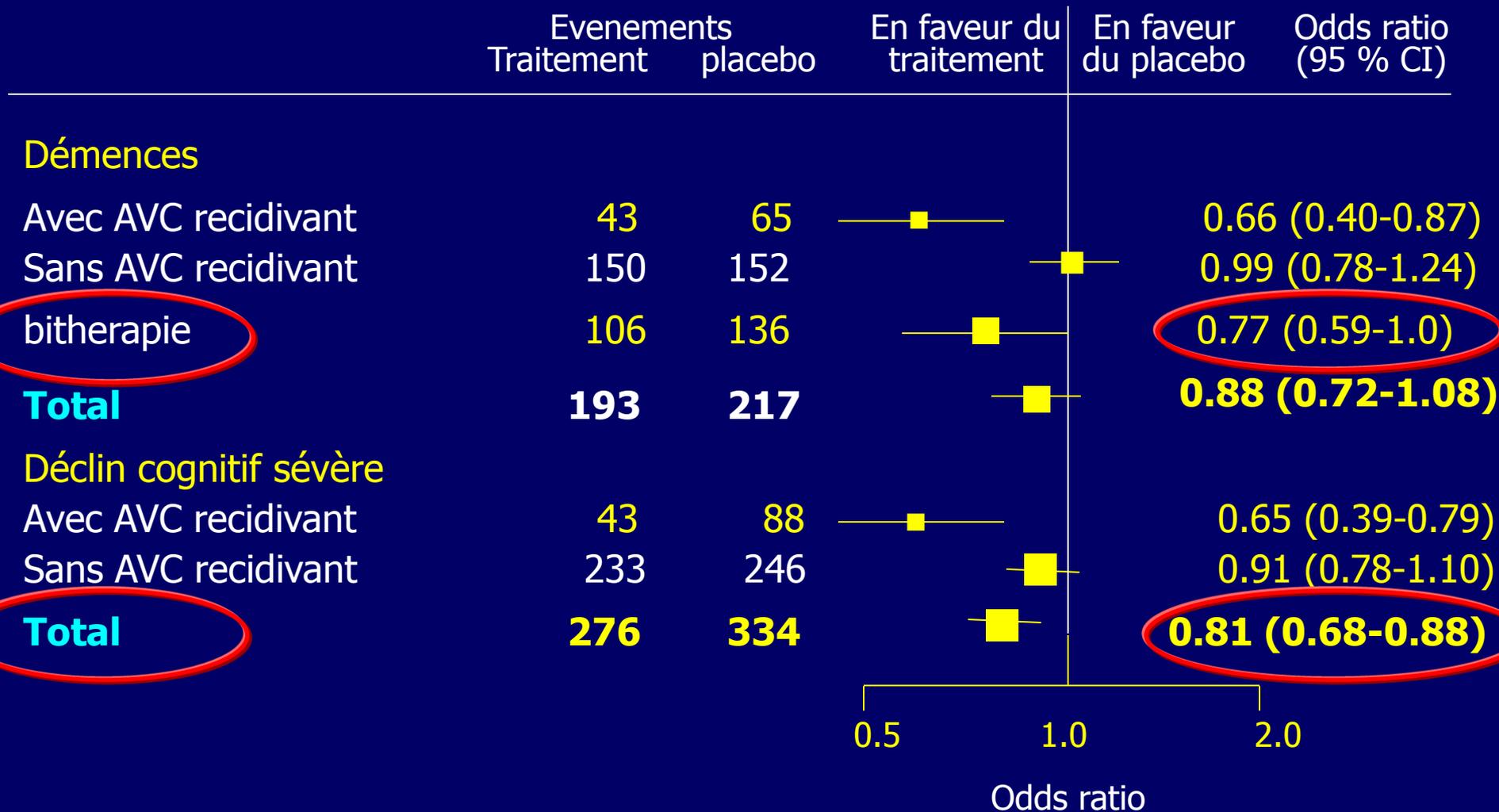


BP difference : 7/3.2 mmHg

Étude PROGRESS

Tzourio C et Al Arch Intern Med. 2003;163:1069-75.

Démences et déclin cognitif

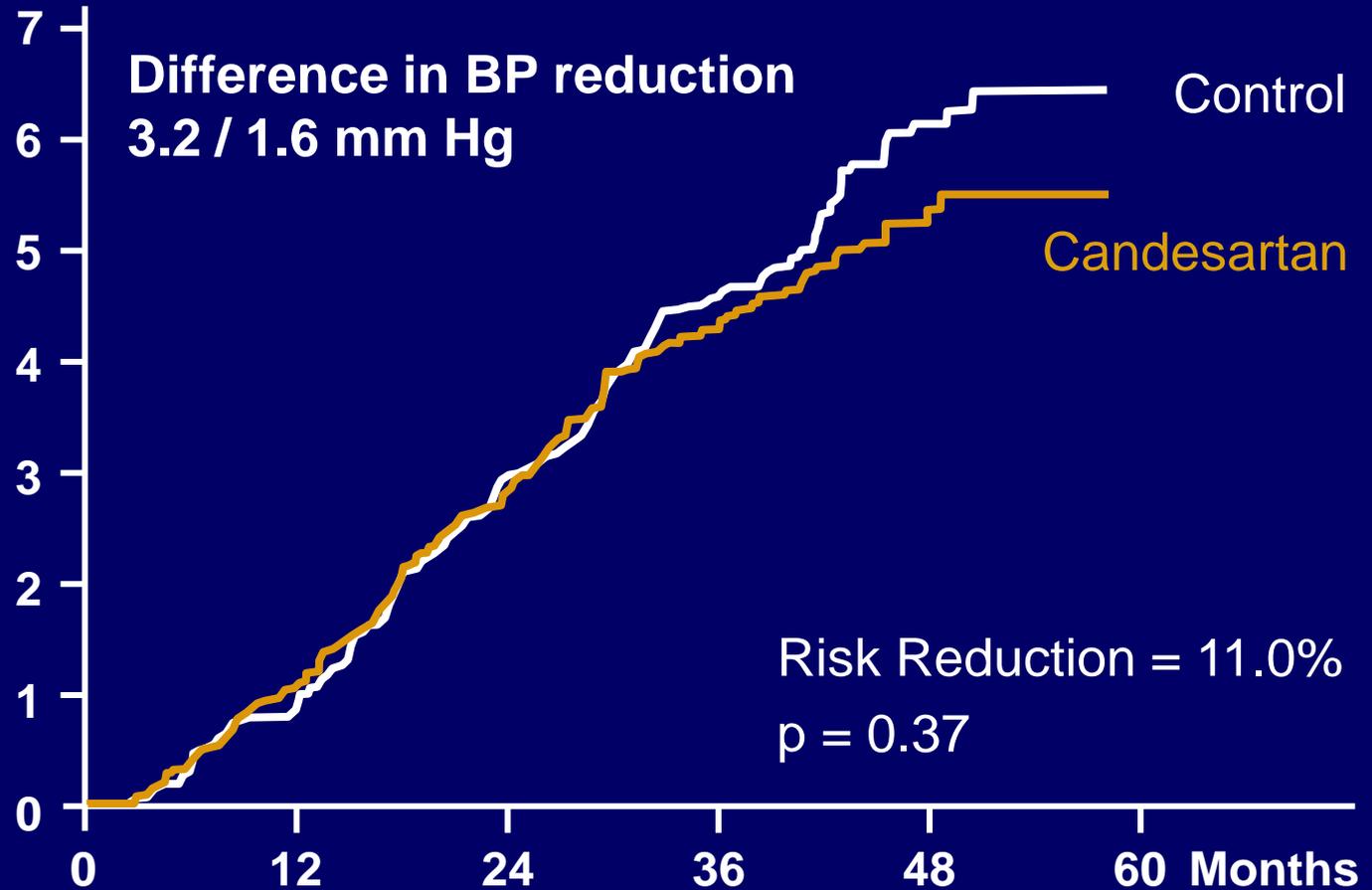


SCOPE (n=4937)

Significant Cognitive Decline

Proportion of patients (%)

In the control group, 84% of all patients received active Antihypertensive treatment



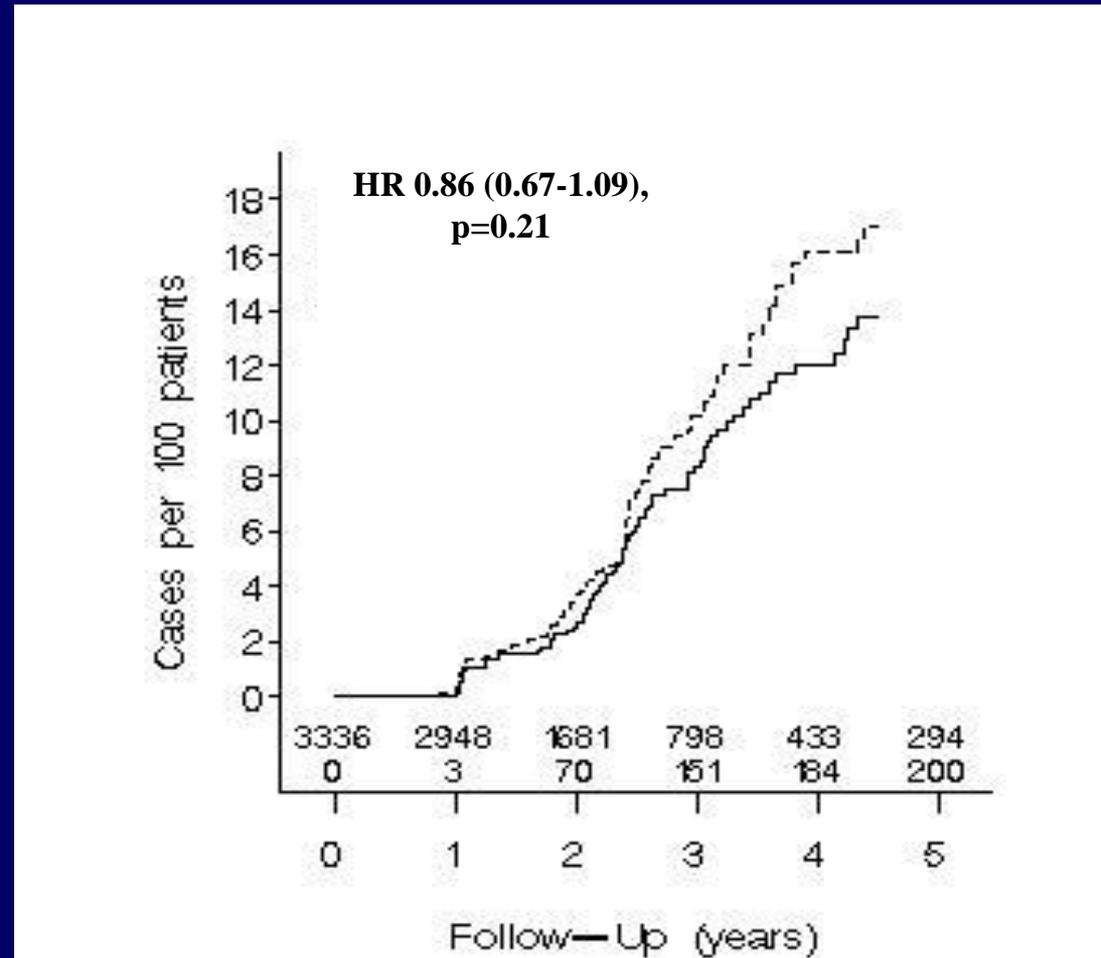
Cand (n)	2416	2364	2220	2059	1390	354
Control (n)	2409	2343	2182	2020	1354	323

HYVET

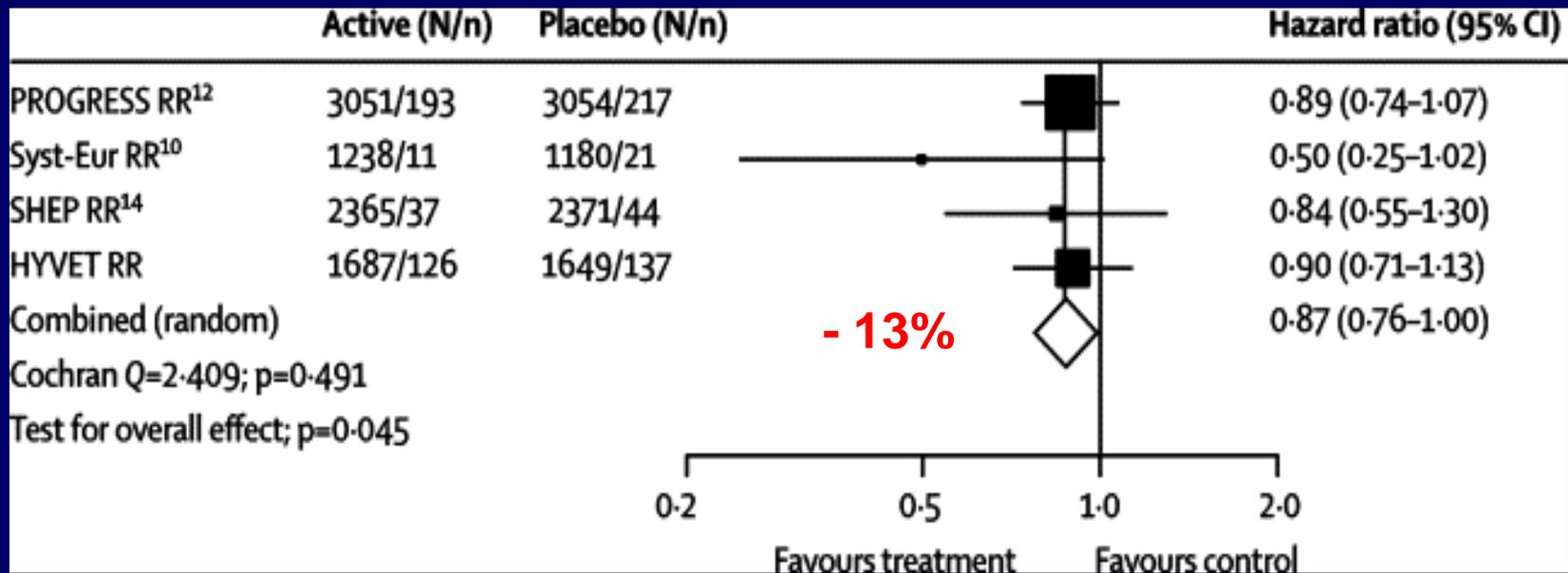
HYVET COG (n=3336 > 80 ans, sans démence, suivis 2 ans)

- **Démence:**
 - HR 0.86 [95% CI 0.67-1.09], (p=0.21).
- **Démence (ajustement):**
 - HR 0.85 [95% CI 0.67-1.09]

Mais essai arrêté prématurément



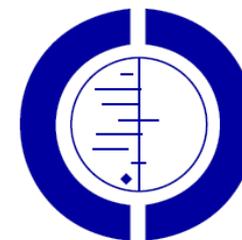
Meta-analysis of double blind placebo controlled trials



Lancet Neurol. 2008 Aug;7(8):683-9.

Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia (Review)

McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R



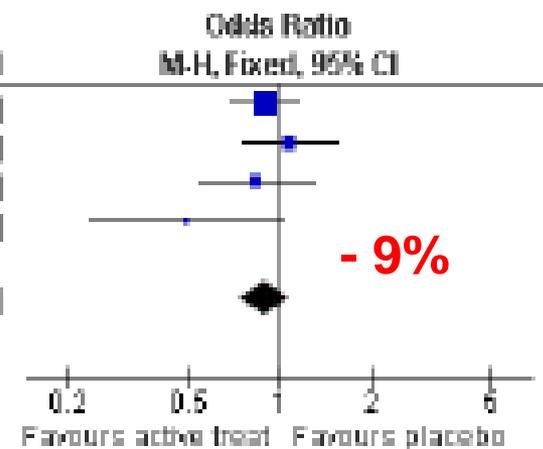
THE COCHRANE
COLLABORATION®

Study or Subgroup	Active treatment		Placebo		Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
HYVET 2009	126	1887	137	1649	61.6%	0.89 [0.89, 1.15]
SCOPE 2003	62	2477	57	2460	22.4%	1.08 [0.75, 1.56]
SHEP 1991	37	2365	44	2371	17.4%	0.84 [0.54, 1.31]
Syst Eur 1987	11	1238	21	1180	8.6%	0.49 [0.24, 1.03]
Total (95% CI)		7767		7660	100.0%	0.89 [0.74, 1.07]

Total events 236 259

Heterogeneity: Chi² = 3.83, df = 3 (P = 0.30); I² = 17%

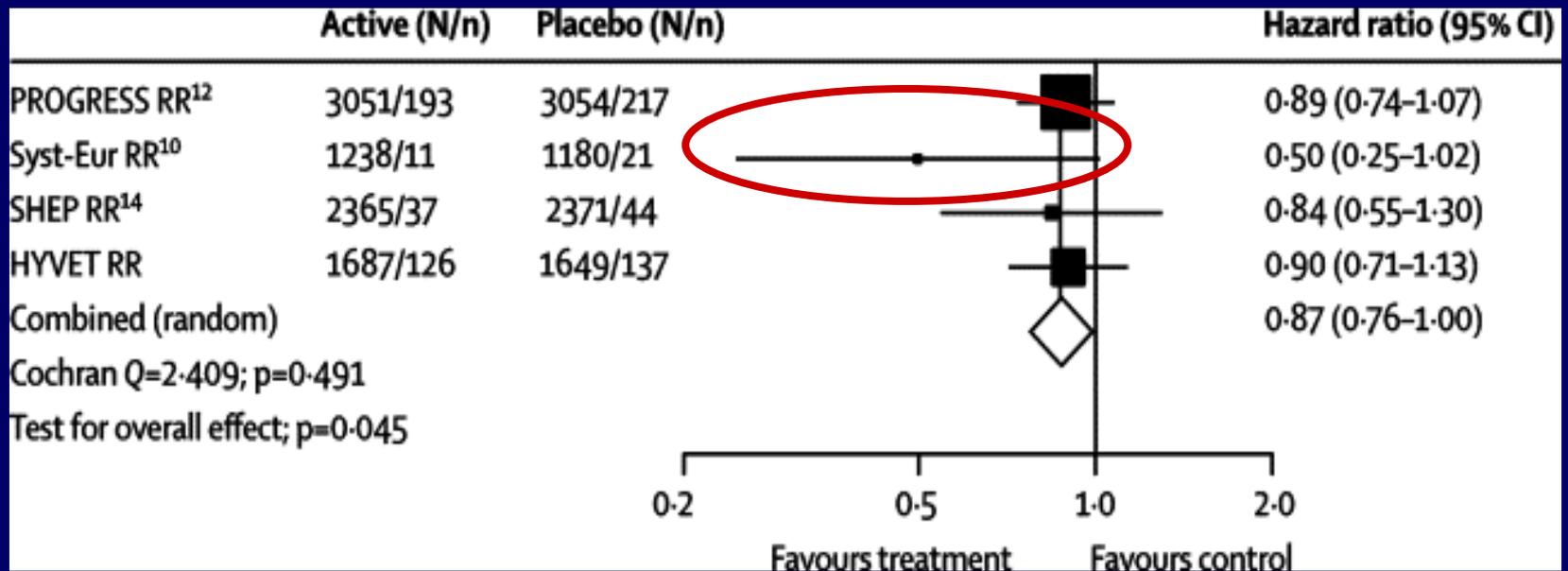
Test for overall effect: Z = 1.25 (P = 0.21)



Hétérogénéité des résultats

- **Difficultés des essais randomisés dans le domaine des démences**
 - Le suivi doit être long (perdus de vue : SHEP)
 - Risque d'arrêt prématuré (SYST EUR, HYVET)
 - Pas de groupe placebo (SCOPE, ONTARGET)
- **Effet classe des médicaments ?**
- **Populations étudiées ?**
 - Bénéfices à attendre surtout chez des sujets à risque
 - ⇒ **étudier des populations à risques**
 - ⇒ **utiliser des critères intermédiaires (IRM)**

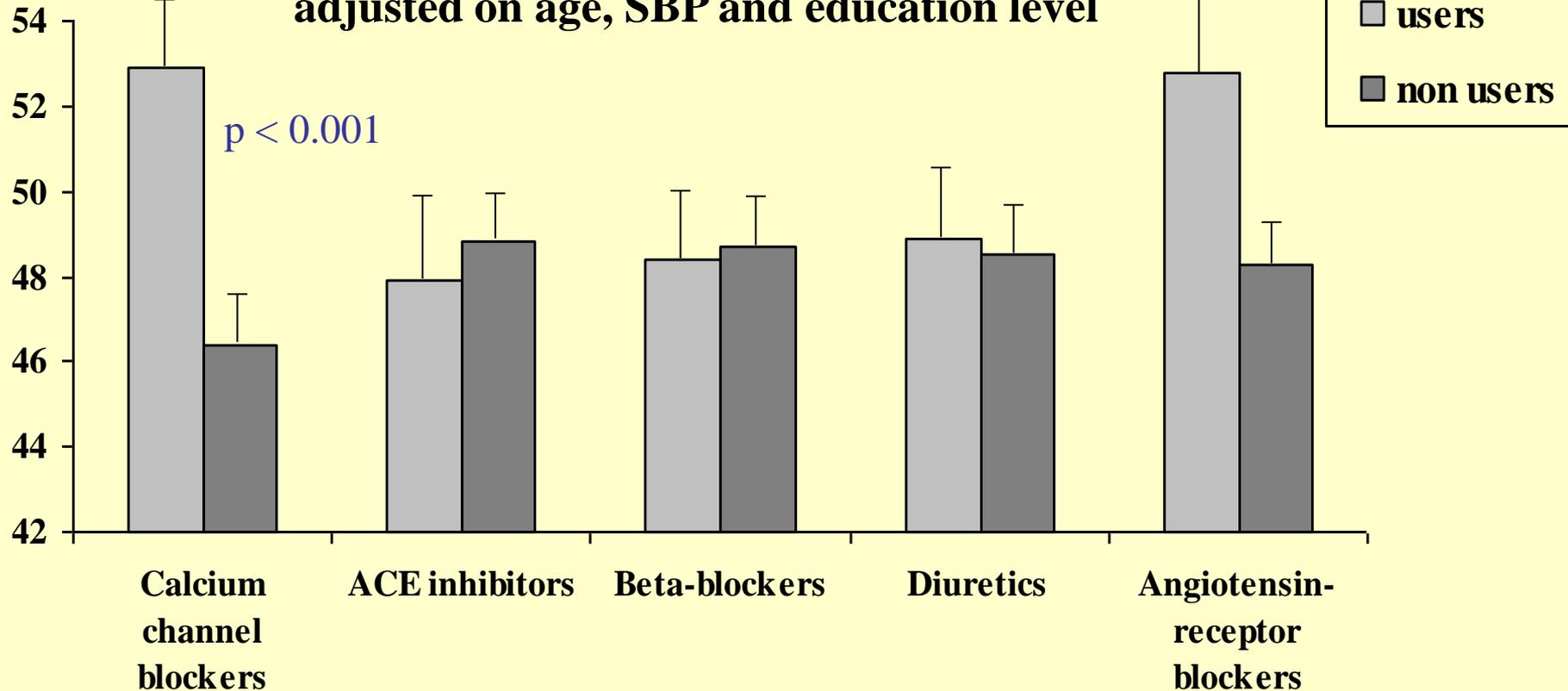
Effet classe des médicaments ?



Antihypertensive treatments and cognitive functions (cognitive efficiency profile)

CEP score / 100

adjusted on age, SBP and education level



Effet des ARA 2 sur le métabolisme du peptide Béta-Amyloïde ?

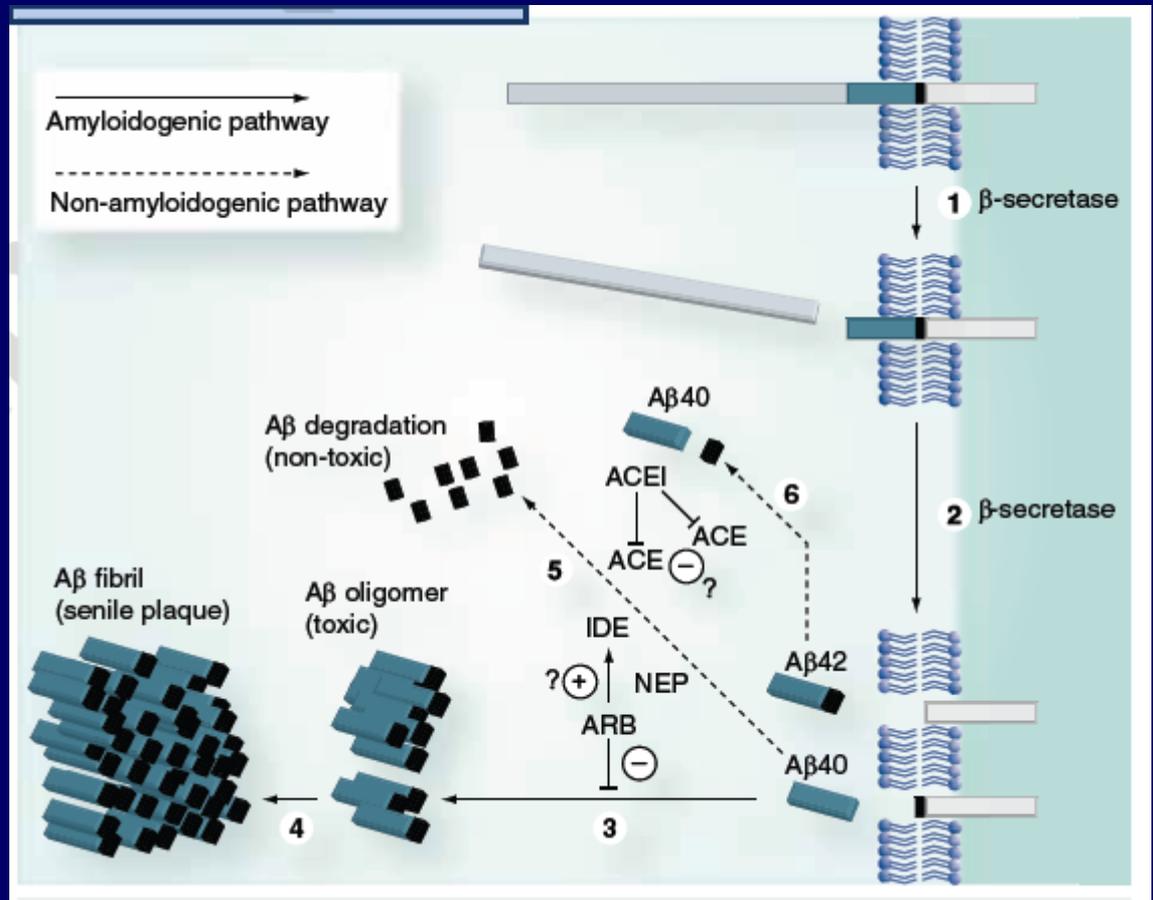


Figure 5. The effects of ACE and ARB on Ab metabolism. Amyloid precursor

Observational Study on Cognitive function And SBP Reduction (OSCAR)

28 pays, n=25 745 patients inclus

Objectif

Evaluer l'effet de la baisse PA sur les fonctions cognitives

Critères d'inclusion :

≥ 50 ans

PAS ≥ 140 mmHg

Méthodes

Etude observationnelle

Traitement par [ARA 2](#) (eprosartan)
suivi de 6 mois

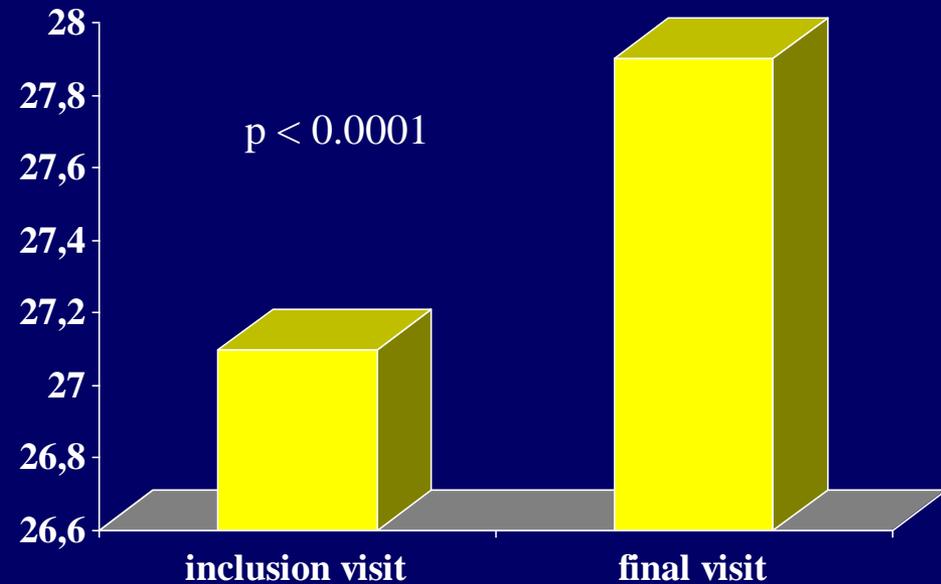
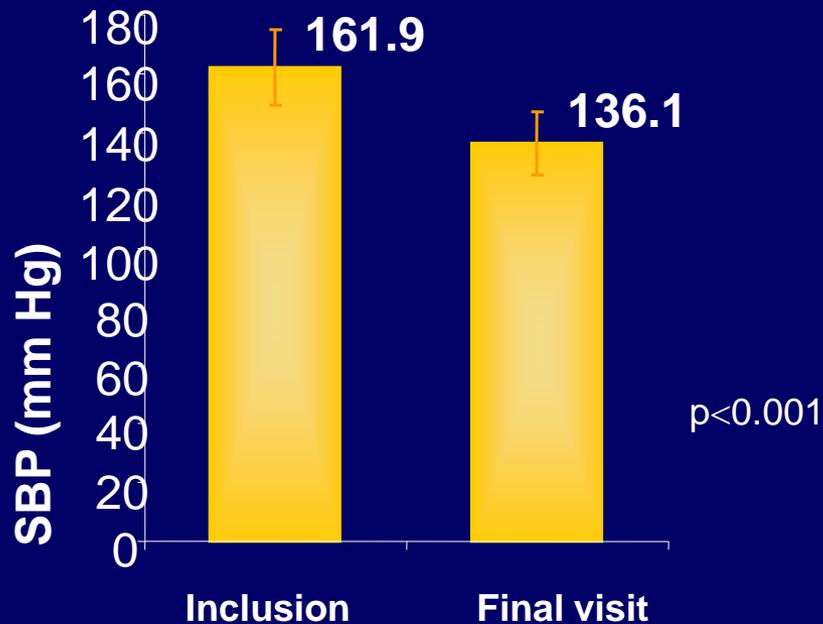




RESULTS

(MMSE absolute change = + 0.81)

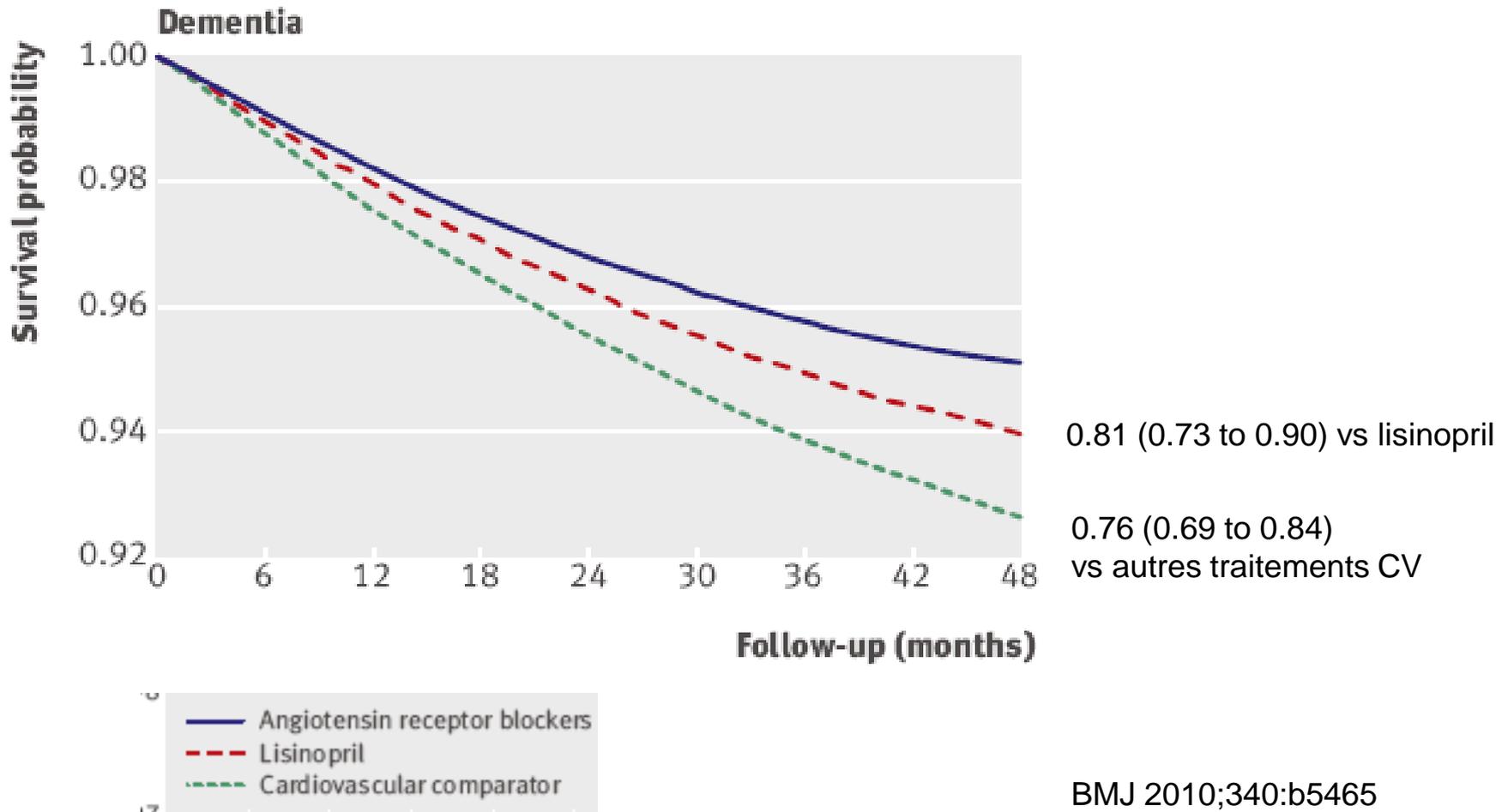
SBP/DPP reduction = - 26/12 mmHg



Hanon O. J Hypertens. 2008 Aug;26(8):1642-50.

Use of angiotensin receptor blockers and risk of dementia in a predominantly male population: prospective cohort analysis

Administrative database of the US Veteran Affairs, 2002-6.
N=819 491 hommes (98%) >65 ans avec une maladie CV.



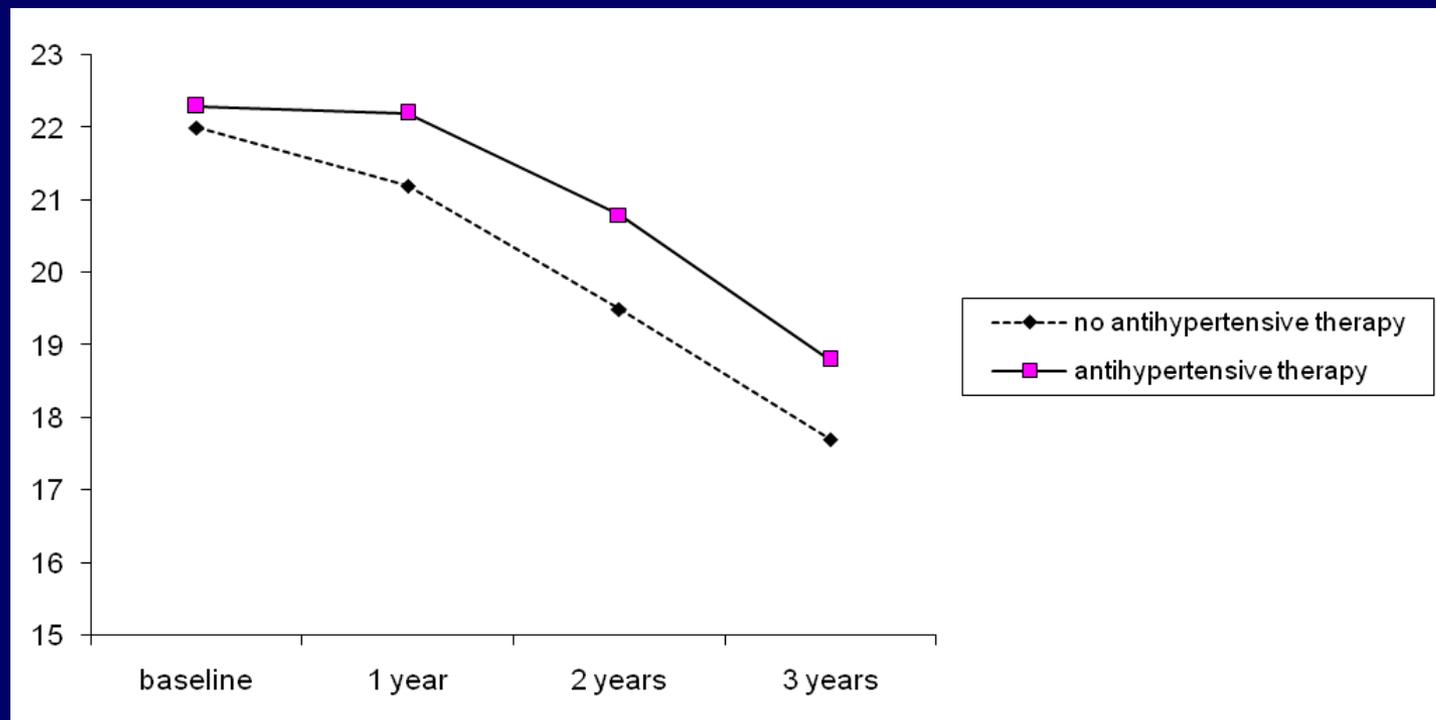
Effects of Antihypertensive Therapy on Cognitive Decline in Alzheimer's Disease

Emmanuelle Duron¹, Anne-Sophie Rigaud¹, Delphine Dubail¹, Shima Mehrabian¹, Florence Latour¹, Marie-Laure Seux¹ and Olivier Hanon¹

n=321

p < 0,001

MMSE



after adjusting for age, gender, education level, SBP and MMSE at baseline

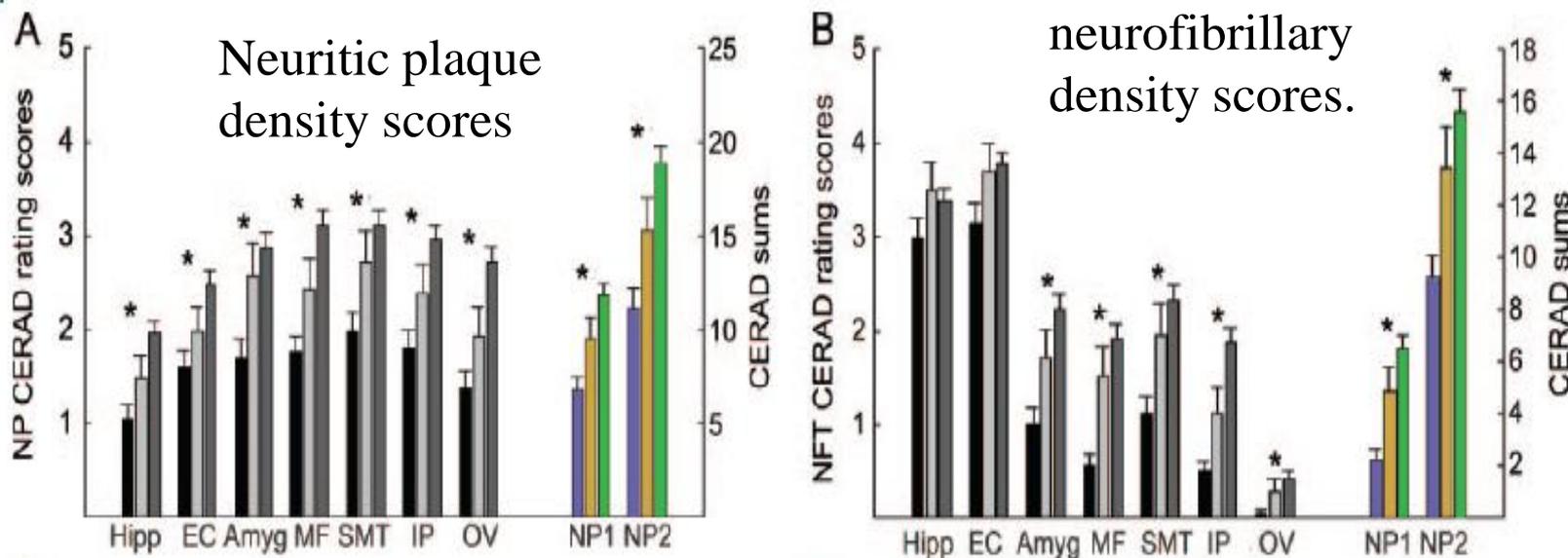
Less Alzheimer disease neuropathology in medicated hypertensive than nonhypertensive persons

L. B. Hoffman, J. Schmeidler, G. T. Lesser, M. S. Beeri, D. P. Purohit, H. T. Grossman and V. Haroutunian

Neurology 2009;72;1720-1726; originally published online Feb 18, 2009;

Postmortem study of 291 brains

Figure Means and standard errors of means for three groups based on hypertension (HTN) and medication status



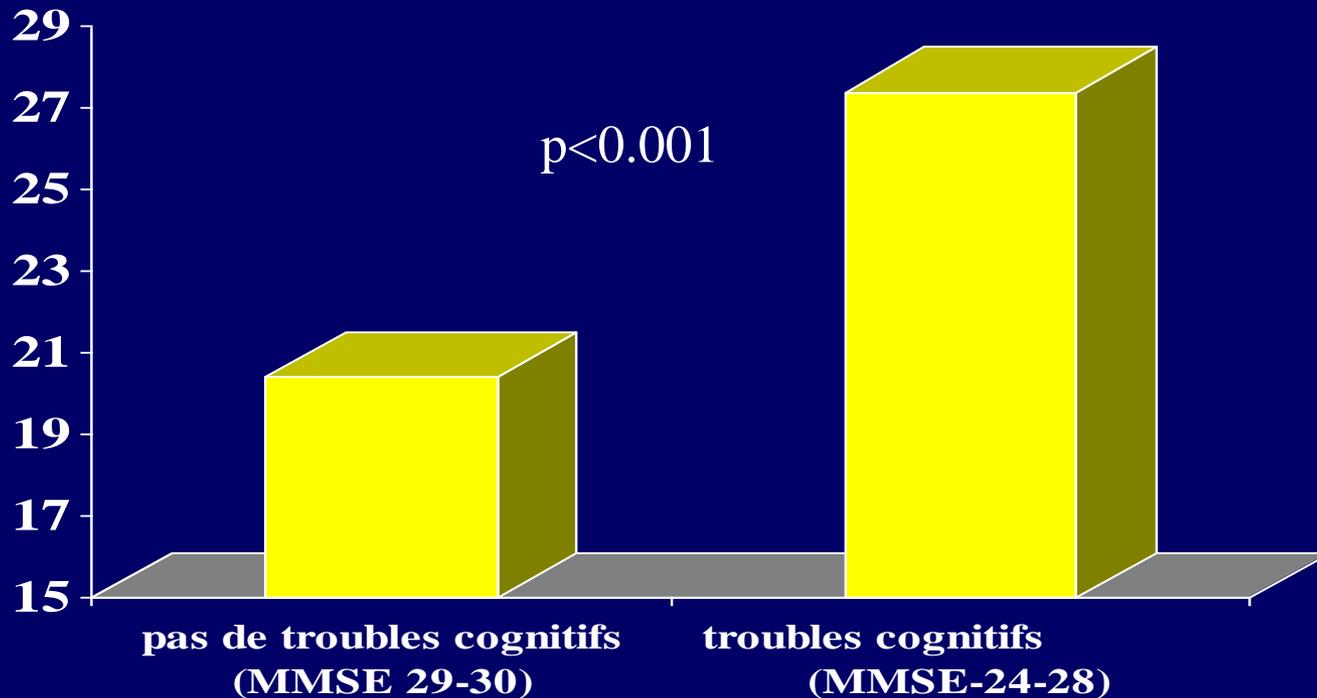
Less Alzheimer disease (AD) neuropathology in the medicated hypertension group than the non medicated group,

- HTN-med
- HTN-nomed
- No-HTN
- Sum HTN-med
- Sum HTN-nomed
- Sum No-HTN

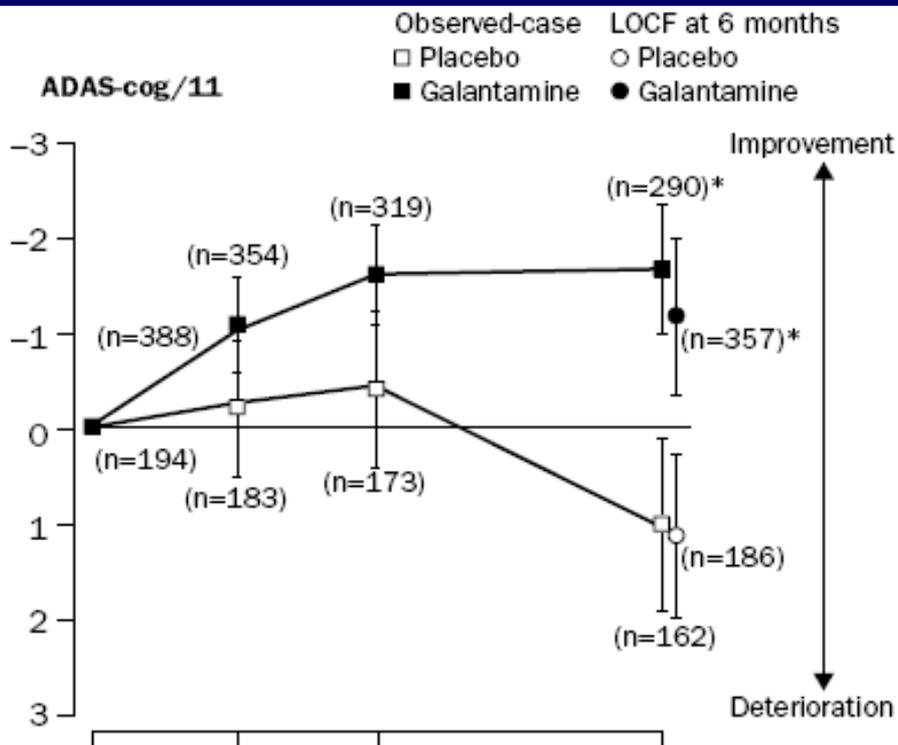
Troubles cognitifs = pronostic cardio-vasculaire élevé

SCOPE, n=4937 hypertendus âgés > 70 ans, suivis 3.7 ans

Evts cardiovasculaires majeurs / 1000 patients-années



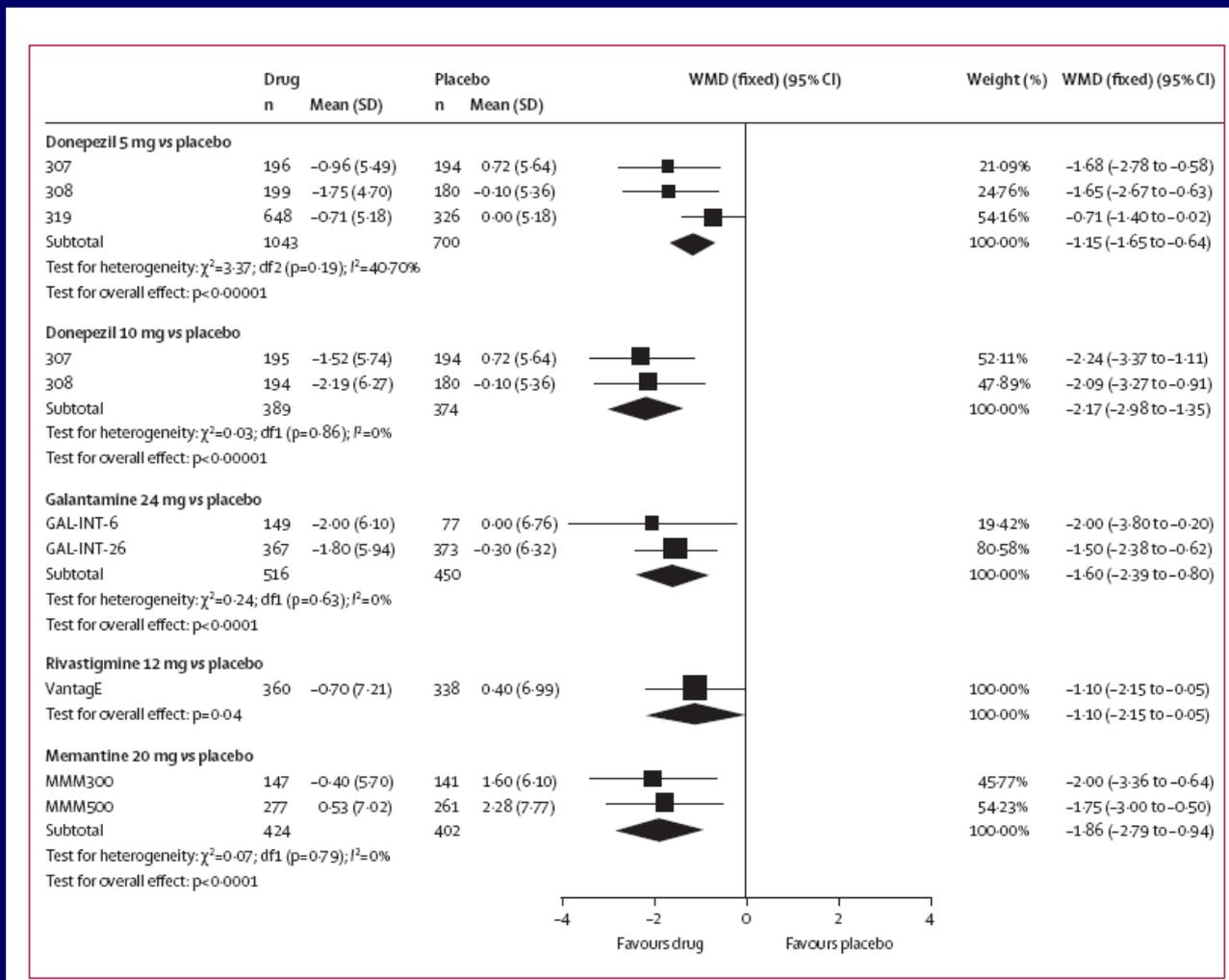
Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial



Characteristic	Placebo (n=196)	Galantamine (n=396)
Diagnosis		
Alzheimer's disease with cerebrovascular disease	97 (50%)	188 (48%)
Probable vascular dementia	81 (41%)	171 (43%)
Intermediate diagnosis‡	18 (9%)	37 (9%)
Concomitant cardiovascular disorders	140 (71%)	267 (67%)

Assessment	Placebo (n=196)	Galantamine (n=396)	Treatment difference	p
Mean (SE) change from baseline				
ADAS-cog/11*	1.0 (0.5)	-1.7 (0.4)	2.7	<0.0001
ADAS-cog/13*	0.9 (0.6)	-2.4 (0.4)	3.2	<0.0001
DAD†	-4.4 (1.3)	0.2 (0.9)	4.6	0.0017
NPI*	1.0 (0.9)	-1.2 (0.6)	2.2	0.0164
CIBIC-plus: patients				
Improved or no change (number, %)	95 (59%)	213 (74%)	15%	0.001

Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials



Recommandations HAS 2005

- « Une évaluation de la **fonction cognitive** est **recommandée**
 - chez l'hypertendu de plus de 75 ans
 - au moyen d'une échelle **MMSE**
 - en raison **du risque de survenue de démence** et afin d'évaluer le **risque de mauvaise observance du traitement.** »

Rechercher des troubles cognitifs

MMSE (Mini-Mental State Examination)

- **Orientation dans le temps 5 points**

Année ? Saison ? Mois ? Jour du mois ?
Jour de la semaine ?

- **Orientation dans l'espace 5 points**

Hôpital ? Ville ? Département ?
Région ? Etage ?

- **Apprentissage 3 points**

Répéter et mémoriser les mots :
citron, clé, ballon

- **Attention au calcul 5 points**

Compter à partir de 100 en ôtant
7 à chaque fois (5fois)

- **Rappel des 3 mots 3 points**

- **Langages 8 points
et praxies constructives 1 point**

- Nommer un crayon, une montre
(2 points)

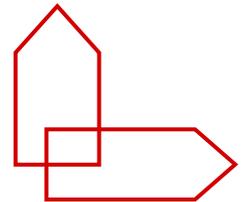
- Répéter : « Pas de mais, de si,
ni de et » (1 point)

- Prenez mon papier dans la main droite
pliez-le en 2 et jetez-le par terre (3 points)

- Faites ce qui est marqué :
FERMEZ LES YEUX (1 point)

- Recopier le dessin (1 point)

- Ecrire une phrase entière (1 point)



Total 30 points - N = 25/30 +/- 2

**Si score < 27 : suspicion de troubles cognitifs
Si score < 24 : suspicion de démence**

M.I.S. (Memory Impairment Screen)

Poireau Platane

Merlan Dahlia

Conclusions

- **Les hypertendus âgés sont à haut risque de troubles cognitifs**
 - Dépistage (MMSE, MIS)
- **Le traitement antihypertenseur semble réduire l'incidence du déclin cognitif ou des démences**
 - Etudes observationnelles : positives
 - Essais randomisés
 - Etudes positives (SYST-EUR, PROGRESS)
 - Etudes négatives (SHEP ,SCOPE, HYVET)
 - Effet classes des antiHTA (Ica ? ARA 2 ?)
- **Il faut réaliser des études sur des populations à risque et utilisant des critères intermédiaires (IRM)**
 - Plainte mnésique
 - Lésions de la substance blanche
 - => étude ALBA