

**Troubles cognitifs, démences
et prise en charge
des facteurs de risque vasculaires
(aspects thérapeutiques
curatifs et préventifs)**

Mathieu ZUBER

Service de Neurologie et Neuro-Vasculaire

Groupe Hospitalier Paris Saint-Joseph



Facteurs de risque de démences

Démence vasculaire	Maladie d'Alzheimer
Age	Age
HTA	Antécédents familiaux
ATCD d'AVC	Allèle $\epsilon 4$ de l'apo. E
ATCD d'IDM	Bas niveau socio-éducatif
AC/FA	AC/FA
Diabète	HTA, Cholestérol, Diabète
Tabac	

Liens démence et athérosclérose

Rotterdam Study

Hofman et al, Lancet 1997

	Alzheimer's disease (n=207)	Vascular dementia (n=50)	Other dementia (n=27)	All dementia (n=284)
Peripheral arterial disease (95% CI)*	1.3 (0.9–1.8)	2.5 (1.3–4.8)	1.0 (0.4–2.4)	1.5 (1.1–2.0)
Plaques in common carotid arteries	1.8 (1.2–2.7)	3.2 (1.6–6.8)	1.6 (0.6–4.3)	1.9 (1.3–2.7)
Wall thickness com- mon carotid arteries†	1.3 (1.0–1.6)	1.9 (1.3–2.8)	0.8 (0.4–1.5)	1.3 (1.1–1.6)
Atherosclerosis score				
0	1.0	1.0	1.0	1.0
1	2.2 (1.2–3.9)	1.3 (0.4–4.7)	0.1 (0.0–1.0)	1.6 (1.0–2.7)
2	2.5 (1.3–4.6)	4.8 (1.6–14.2)	0.6 (0.2–2.4)	2.3 (1.4–3.9)
3	3.0 (1.5–6.0)	9.5 (3.0–30.0)	0.7 (0.1–3.4)	3.2 (1.8–5.7)
	<0.001	<0.001	0.392	<0.001

Pression artérielle et Déclin cognitif

	Study settings	Participants and follow-up	Outcomes	Covariates*	Main results
Studies on cognition					
Kilander et al, ⁴⁵ 1998	A male cohort in Uppsala, Sweden	999 Swedish men age 69–75 years; BP was measured at age 50 years	Performance on MMSE	Stroke, occupational levels	DBP (categorised as quintiles) at age 50 years was inversely related to global cognitive function at age 70 years
Launer et al, ²⁴ 1995	Honolulu-Asia Aging Study, USA	3735 Japanese-American men, mean age 78 years; BP was measured 25 years ago	Poor cognitive function defined as CASI <82	Stroke, heart disease, and ankle-brachial index	SBP ≥160 mm Hg vs <110 mm Hg; OR 2.11 (95% CI 1.22–3.66)
Elias et al, ⁴⁶ 1993	Framingham Study, USA	1702 people (60% women) age 55–88 years; BP was measured 20 years ago	A composite score of neuropsychological tests	Stroke, smoking, alcohol drinking, and occupation	High BP (continuous variable) and chronicity of hypertension was related to lower cognitive functioning
Swan et al, ⁴⁸ 1998	A cohort of male twins, USA	392 men age 68–79 years; BP was measured at age 43–53 years	Performance on MMSE and other neuropsychological tests	Stroke	High SBP (≥140 mm Hg) was related to a greater decline in cognitive function over 10 years
Swan et al, ⁴⁷ 1998	Western Collaborative Group Study, USA	717 white men, mean age 75 years; BP was measured at mean age 45 years	Performance on six neuropsychological tests	Stroke, depression, use of antihypertensive drugs	Persistent high SBP (≥140 mm Hg) was related to reduced verbal learning and memory function
Kilander et al, ⁴⁹ 2000	A male cohort in Uppsala, Sweden	502 Swedish men age 69–74 years; BP was measured at age 50 years	Performance on 13 neuropsychological tests	Stroke, occupational levels	Low DBP (≤70 mm Hg) was related to better performance on tests assessing the subcortical-frontal cognitive functions
Elias et al, ⁴⁸ 2004	Maine-Syracuse Longitudinal Study, USA	529 people (52% women) age 18–83 years; BP was measured up to 20 years ago	Performance on WAIS	Smoking, alcohol intake, occupation, psychotropic drugs, BMI, depression	BP (continuous variable) was inversely related to visualisation/fluid composite score
Kivipelto et al, ⁵⁰ 2001	Kuopio and Joensuu Study, Finland	1449 people (62% women) age ≥65 years, follow-up 21 years	MCI defined with Mayo Clinic Criteria	BMI	SBP ≥160 mm Hg vs <140 mm Hg; OR 1.2 (95% CI 0.7–2.2); no association with DBP

- Résultat net lorsque mesure de la PA 40-60 ans
- Lien concerne PAS, PAD et PP
- Effet surtout net 1) chez les hommes 2) si HTA non traitée

Pression artérielle et Démences

Studies on dementia			
Launer et al, ⁵¹ 2000	Honolulu-Asia Aging Study, USA	3703 Japanese-American men age 65 years; BP was measured at age 45-68 years	Dementia, DSM-III-R; AD, NINCDS-ADRDA
Kivipelto et al, ⁵² 2001	Kuopio and Joensuu Study, Finland	1449 people (62% women) age ≥65 years, follow-up 21 years	AD, DSM-IV and NINCDS-ADRDA
Wu et al, ⁵³ 2003	Linxian County, China	602 people (60% women) age ≥65 years; BP was measured over 15 years ago	AD; DSM-IV
Yamada et al, ⁵⁴ 2003	Adult Health Study in Hiroshima, Japan	1774 people (73% women) aged ≥60 years; BP was recorded over 25 years ago	AD, VaD; DSM-IV
Whitmer et al, ⁵⁵ 2005	Kaiser Permanente Medicare Program of Northern California, USA	8845 people (54% women) mean age 69 years; midlife hypertension was defined at mean age of 42 years	Dementia; ICD-9-CM codes 2900.0, 2900.1, 29040.1, 3310.0, and 7809.3

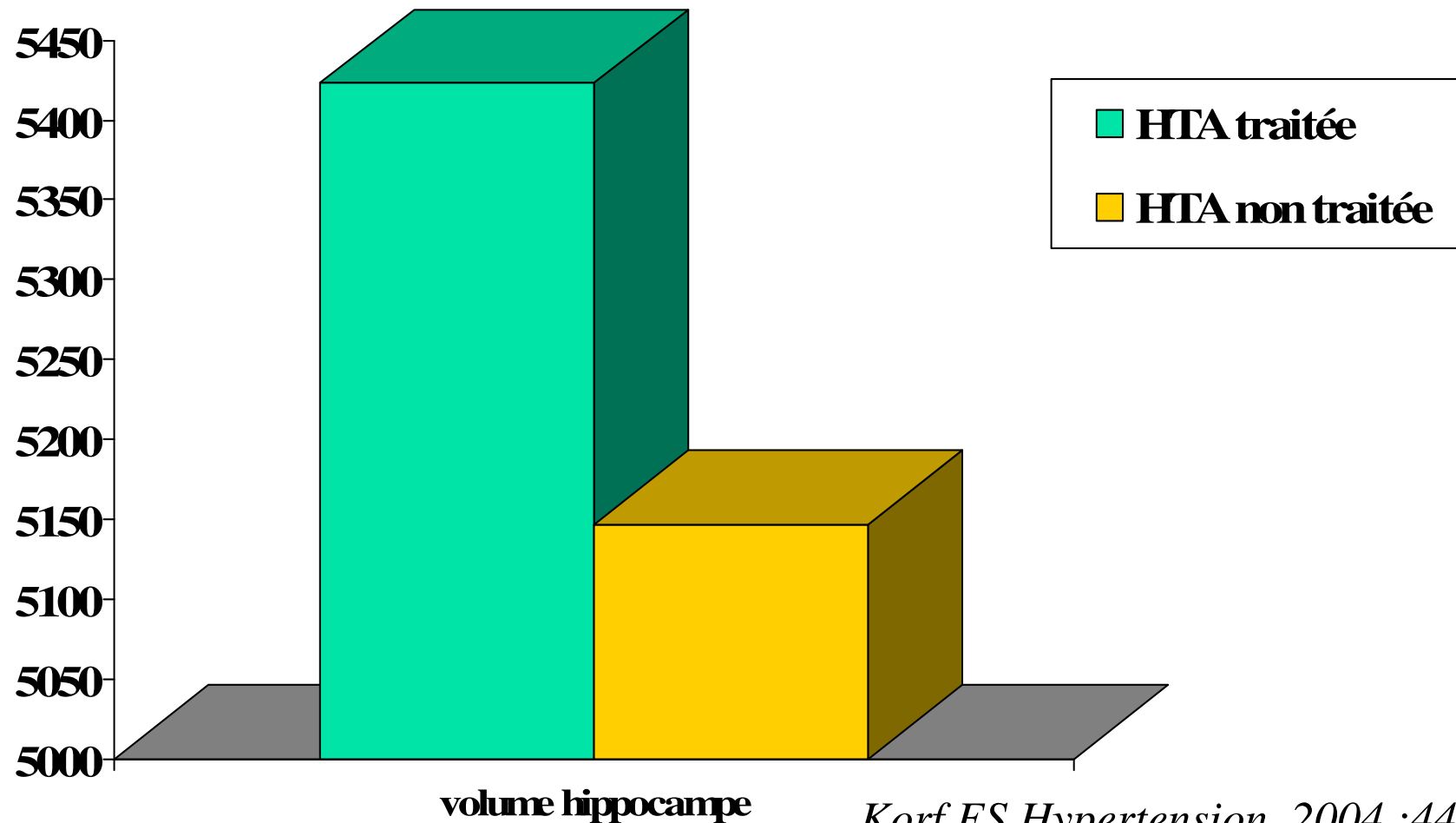
Midlife high BP (≥160/95 mm Hg) increased risk of dementia in later life in men not treated with antihypertensive drugs
 SBP ≥160 mm Hg vs <140 mm Hg: OR 2.8 (95% CI 1.1-7.2); DBP ≥95 mm Hg vs <90 mm Hg: OR 1.7 (95% CI 0.8-3.6)
 Hypertension (≥160/95 mm Hg) in midlife was related to a higher risk of prevalent AD in later life: OR 2.0 (95% CI 1.1-3.5)
 High SBP was related to VaD (OR per 10 mm Hg 1.33; 95% CI 1.14-1.56), but not to AD
 Hypertension (self-reported, use of drugs, or measured BP ≥140/90 mm Hg) was related to a HR of 1.24 (95% CI 1.04-1.48) for dementia

- 4 études (N > 500) en faveur d'un effet délétère vs 1 étude négative
- Association forte avec un cut-off tensionnel 160/95 mmHg
- Relation controversée lorsque PA mesurée après 65 ans

Volume hippocampique et HTA

étude Honolulu (n=543, 81 ans, suivi de 25 – 28 ans)

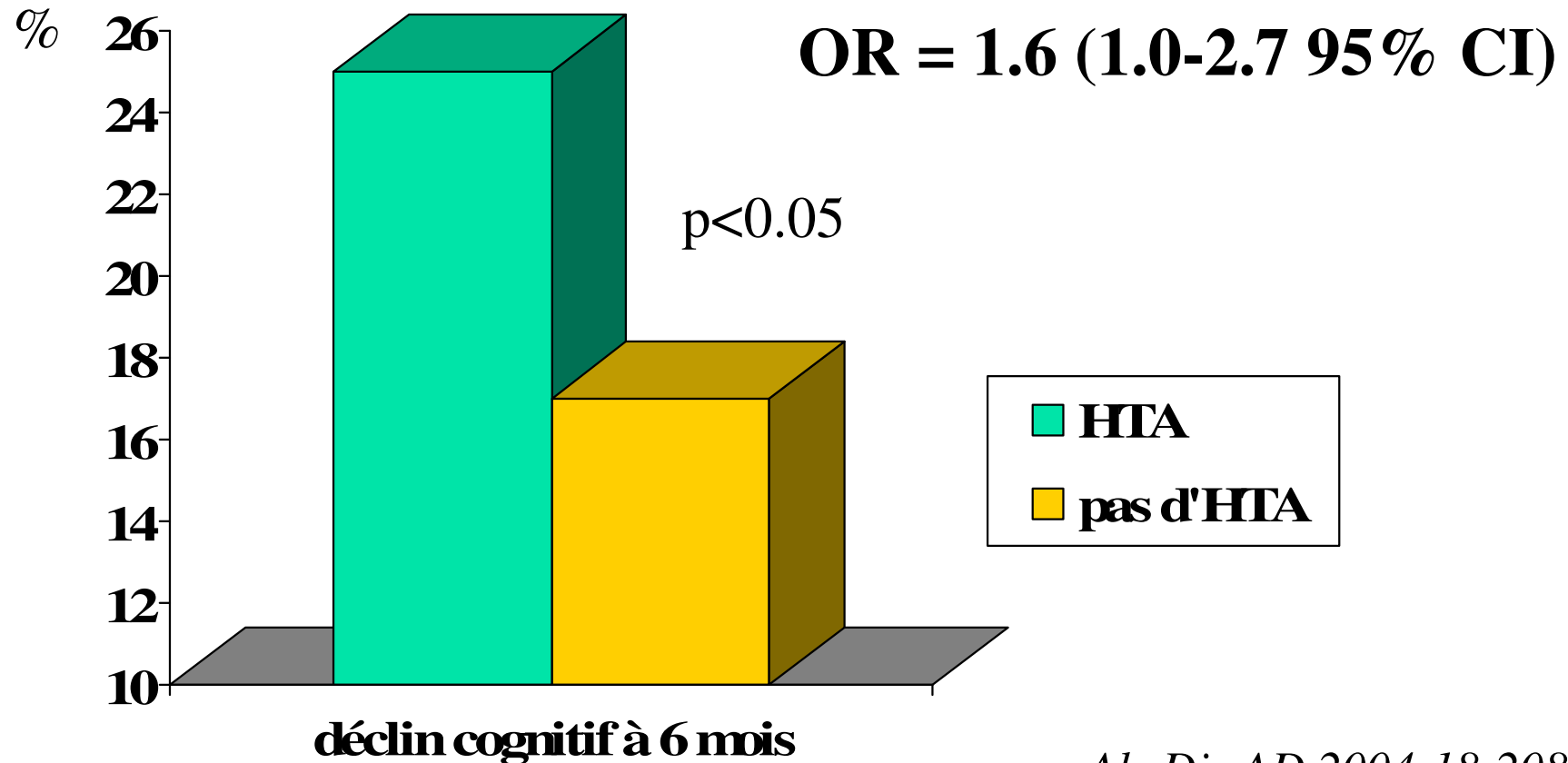
Augmentation du risque d'atrophie hippocampique chez les hypertendus non traités OR=1.70: IC95%=1.12; 2.65



HTA en cas de maladie d'Alzheimer

N=700, MA, inclus dans les groupes placebo des études sur les anticholinestérasiques, MMSE=19±4

Déclin = perte ≥ 1 DS ADAS cog initial



Déclin cognitif et antihypertenseurs

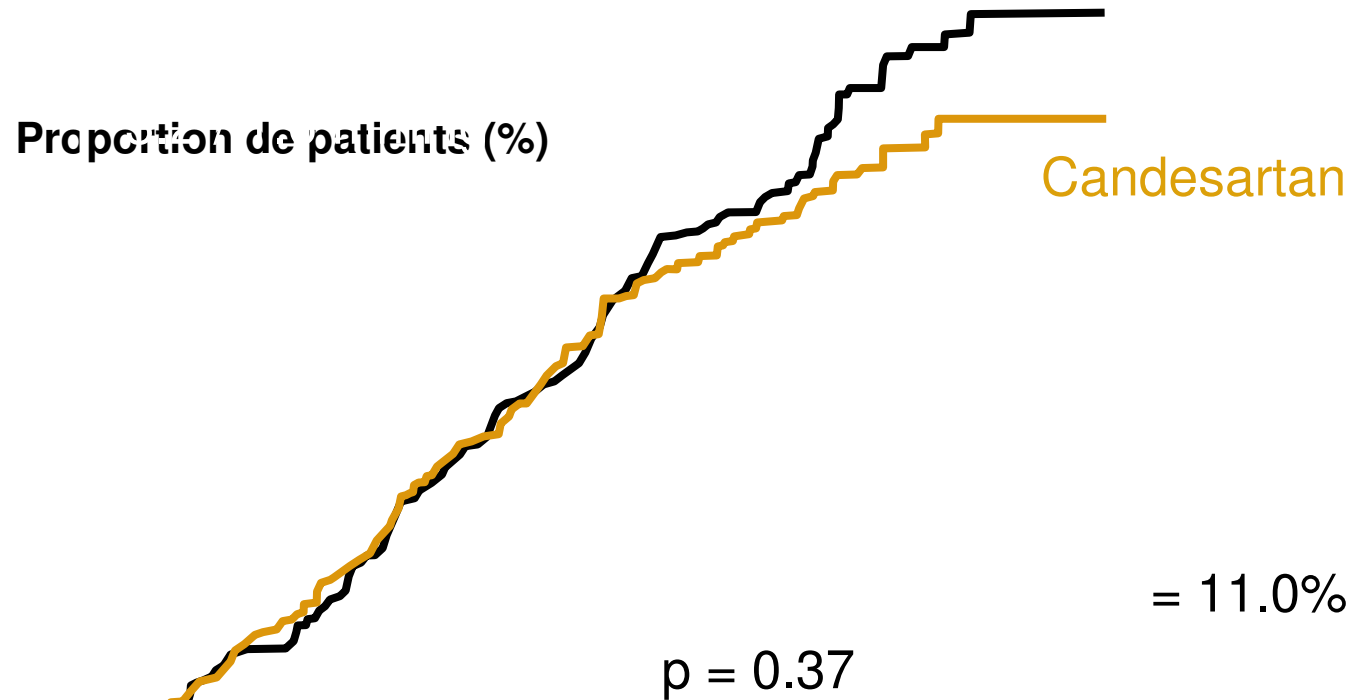
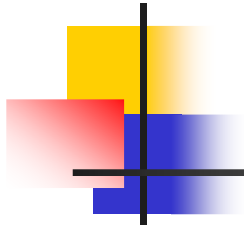
Etude HOPE

- N = 9297, > 70 ans, hypertendus
- Haut risque cardio-vasculaire

	Ramipril (n=4645)	Placebo (n=4652)	Relative risk (95% CI)
Change in cognition n (%)	28 (0.6)	47 (1.1)	0.59 (0.37 to 0.94)

Déclin cognitif et antihypertenseurs

Etude SCOPE



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

Pression artérielle et incidence des démences

- Rôle des antihypertenseurs -

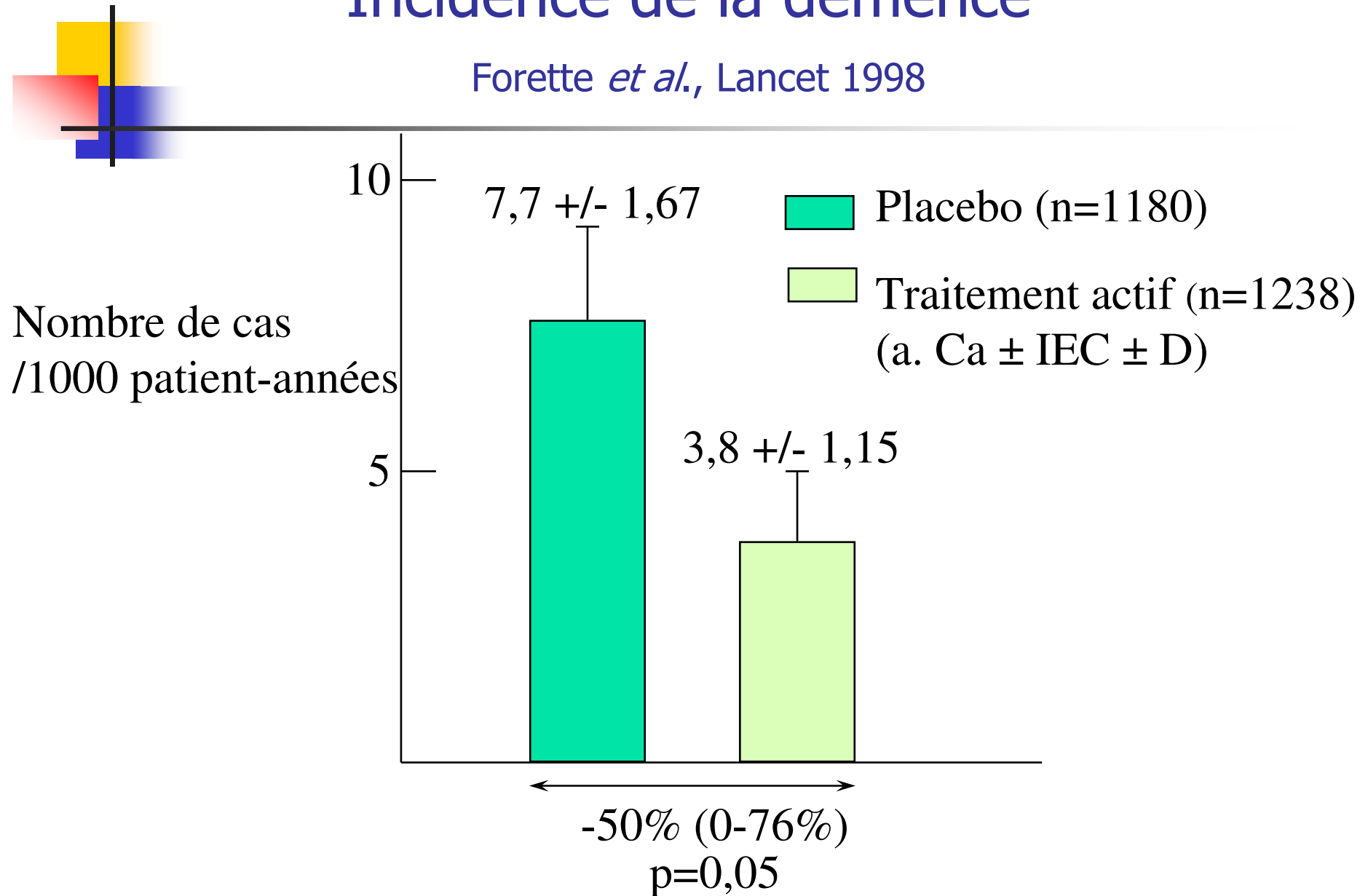
- Etudes observationnelles : nombreux biais possibles
- Essais randomisés :

	Study description	Outcomes	Medications	Main results
SHEP, 1991	4736 patients (57% women, 14% black) from 16 clinical centres (USA) with SBP 160–219 mm Hg and DBP <90 mm Hg, age ≥60 years, mean follow-up 4.5 years	Dementia; diagnosed through expert evaluations	Chlorthalidone or plus atenolol or reserpine	Treatment 1.6% vs placebo 1.9%, no statistical difference
SIST-EUR I, 1998	2418 patients (66% women) from 19 European countries, with SBP 160–219 mm Hg and DBP <95 mm Hg, age ≥60 years, median follow-up 2.0 years	Dementia, AD, mixed or VaD; DSM-III-R	Nitredipine or plus enalapril hydrochlorothiazide	Reduced dementia risk by 50% (3.8 vs 7.7 per 1000 PY; p=0.05)
SIST-EUR II, 2002	Extension of Syst-Eur I: 2902 treated patients and placebo controls received antihypertensive therapy after end of Syst-Eur I, median follow-up 3.9 years	Dementia, AD, mixed or VaD; DSM-III-R	Nitredipine or plus enalapril hydrochlorothiazide	Reduced dementia risk by 55% (3.3 vs 7.4 per 1000 PY; p<0.001); for AD, 1.9 vs 5.0 per 1000 PY
PROGRESS, 2003	6105 people (30% women) from 19 countries, with previous stroke or transient ischaemic attack in 5 years, mean age 64 years, mean follow-up 3.9 years	Dementia or dementia with recurrent stroke; DSM-IV	Perindopril or plus indapamide	RR 0.88 (95% CI 0.72–1.08), OR 0.66 (95% CI 0.45–0.97)

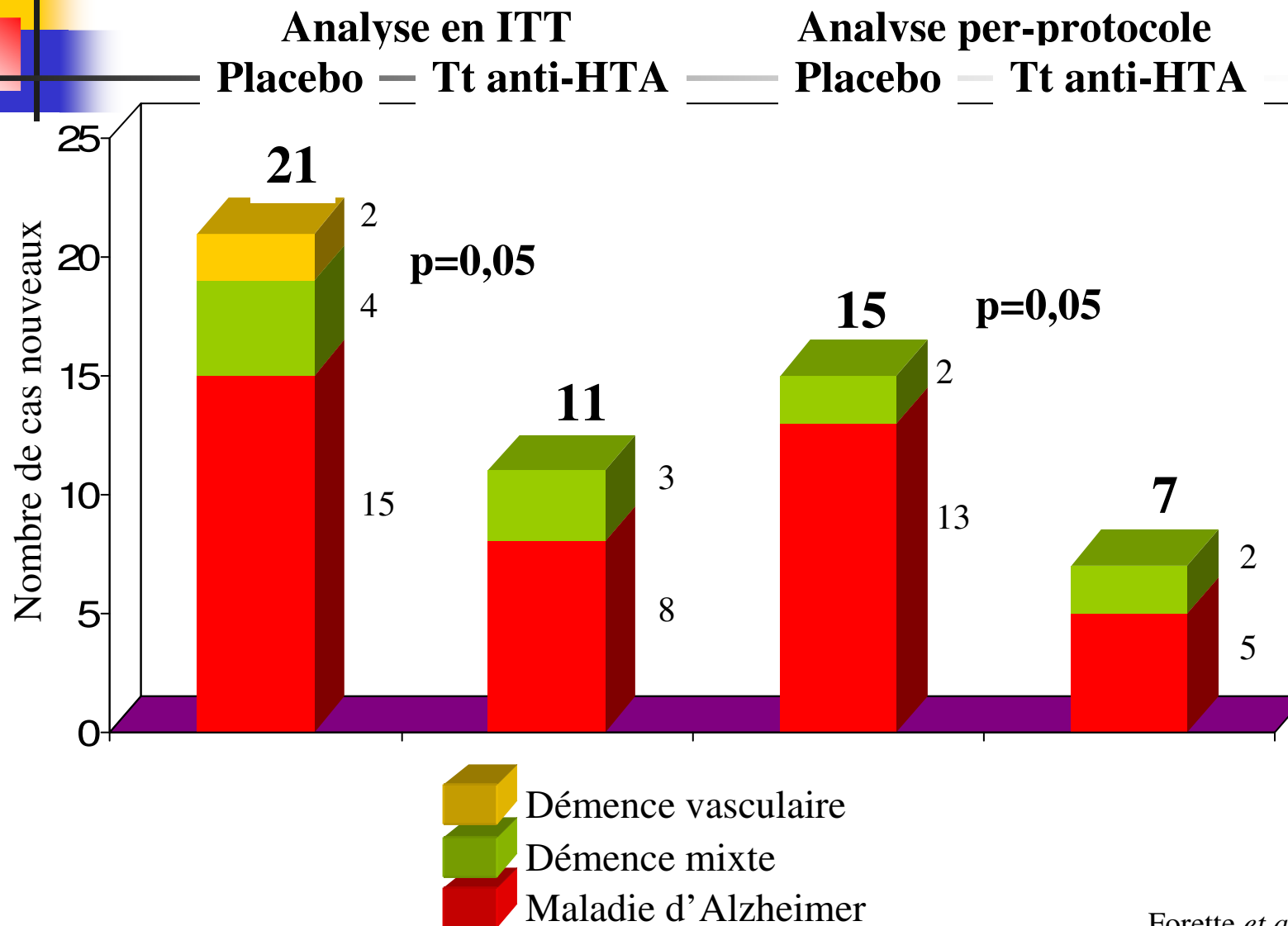
Syst-Eur Démence

Incidence de la démence

Forette *et al.*, Lancet 1998



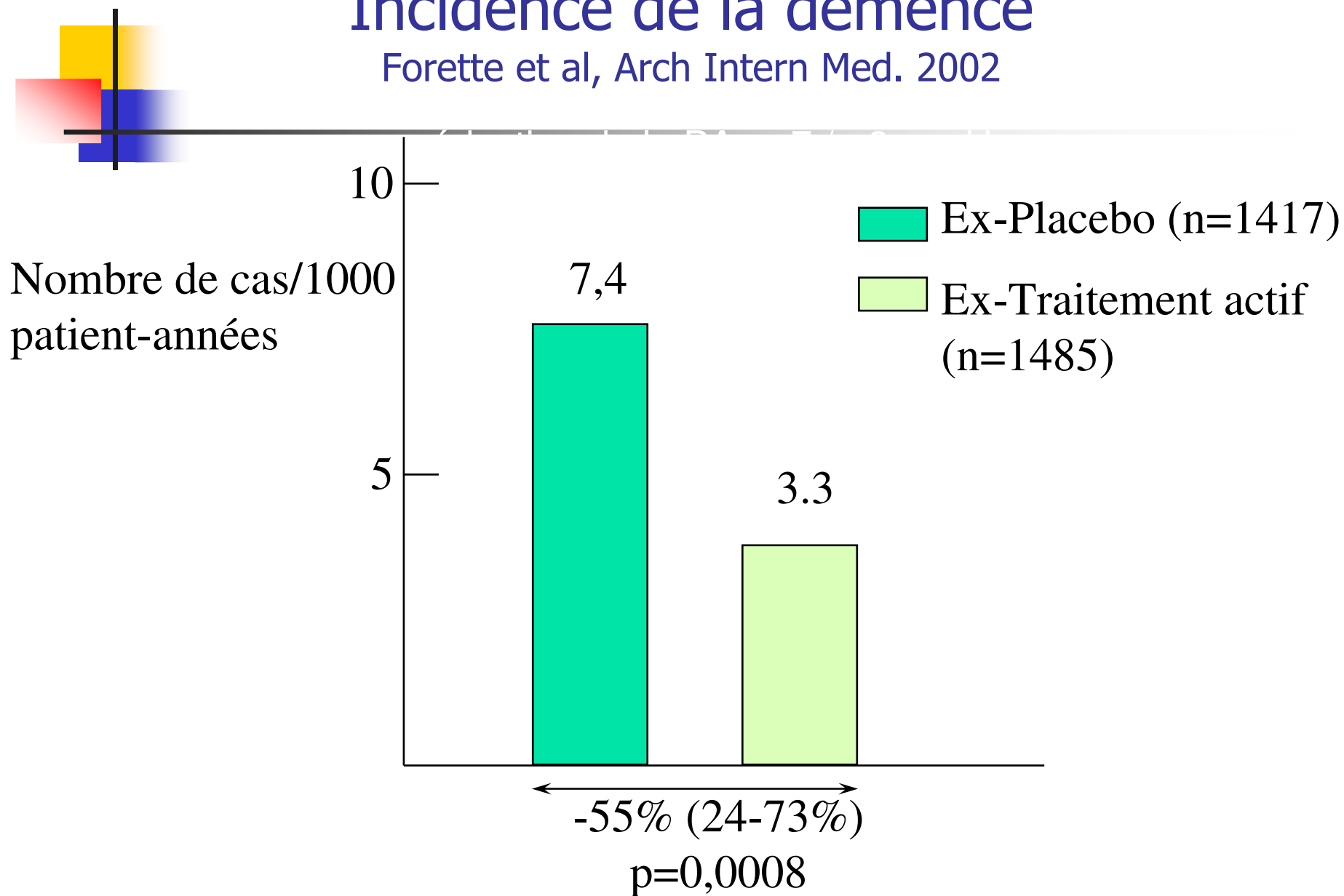
Syst-Eur : bénéfices du traitement anti-HTA sur la survenue de démences



Syst-Eur 2

Incidence de la démence

Forette et al, Arch Intern Med. 2002





Syst-Eur 1+2

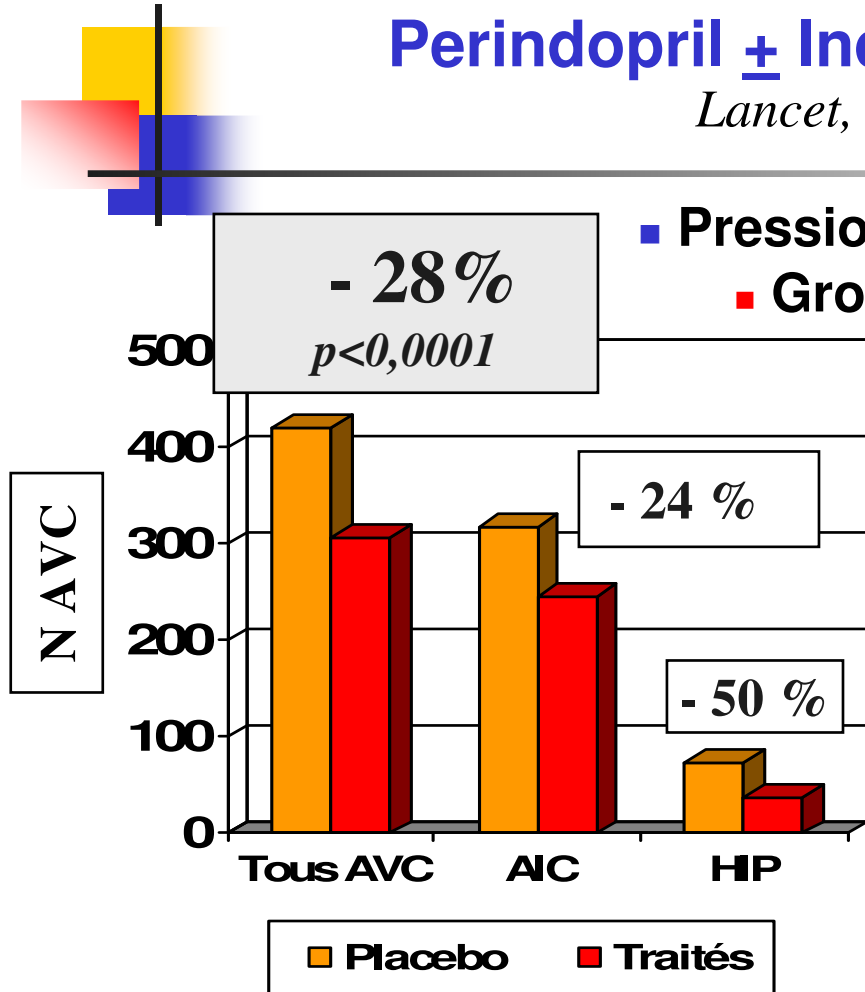
Conclusions

- Le suivi sur 4 ans renforce la significativité des précédents résultats et confirme la réduction de l'incidence de la démence sous l'effet du traitement antihypertenseur
- 1000 patients traités pendant 5 ans
→ 20 cas de démence en moins

PROGRESS

Perindopril ± Indapamide vs placebo

Lancet, Septembre 2001



■ Pression Artérielle (PAS/PAD) :

■ Groupe Traité / Placebo - 9,0 / - 4,0 mmHg

DV+IDM+AVC

- 26 % (16-34)

■ AVC non fatal

- 29 % (17-39)

■ IDM non fatal

- 38 % (14-45)

■ Décès vasculaires

- 9 % (-12-25)

Analyses post-hoc

■ Handicap

- 24% (11-35)

■ Dépendance

- 16% (1-29)

11 patients

Bithérapie

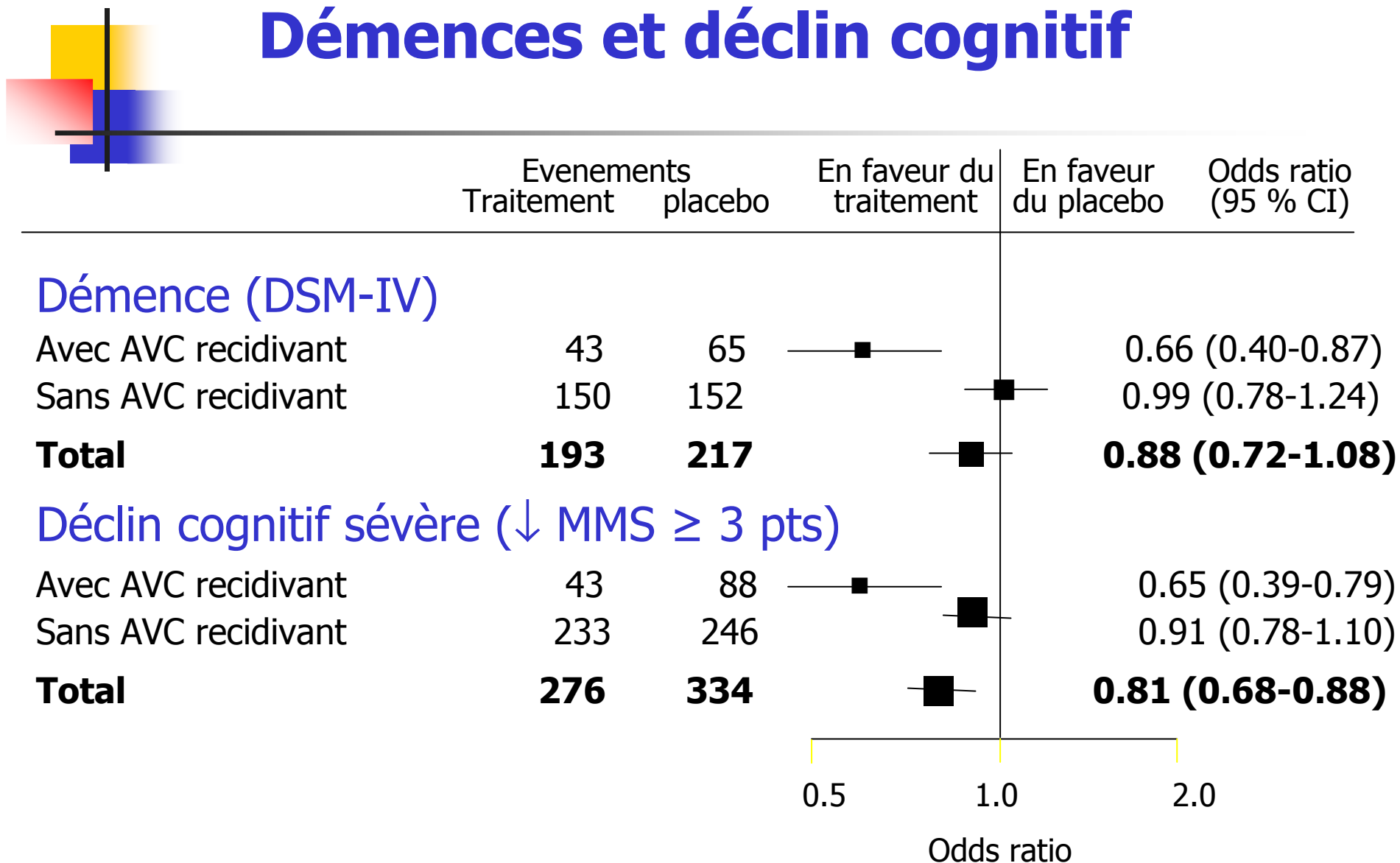
5 ans

1 AVC évité

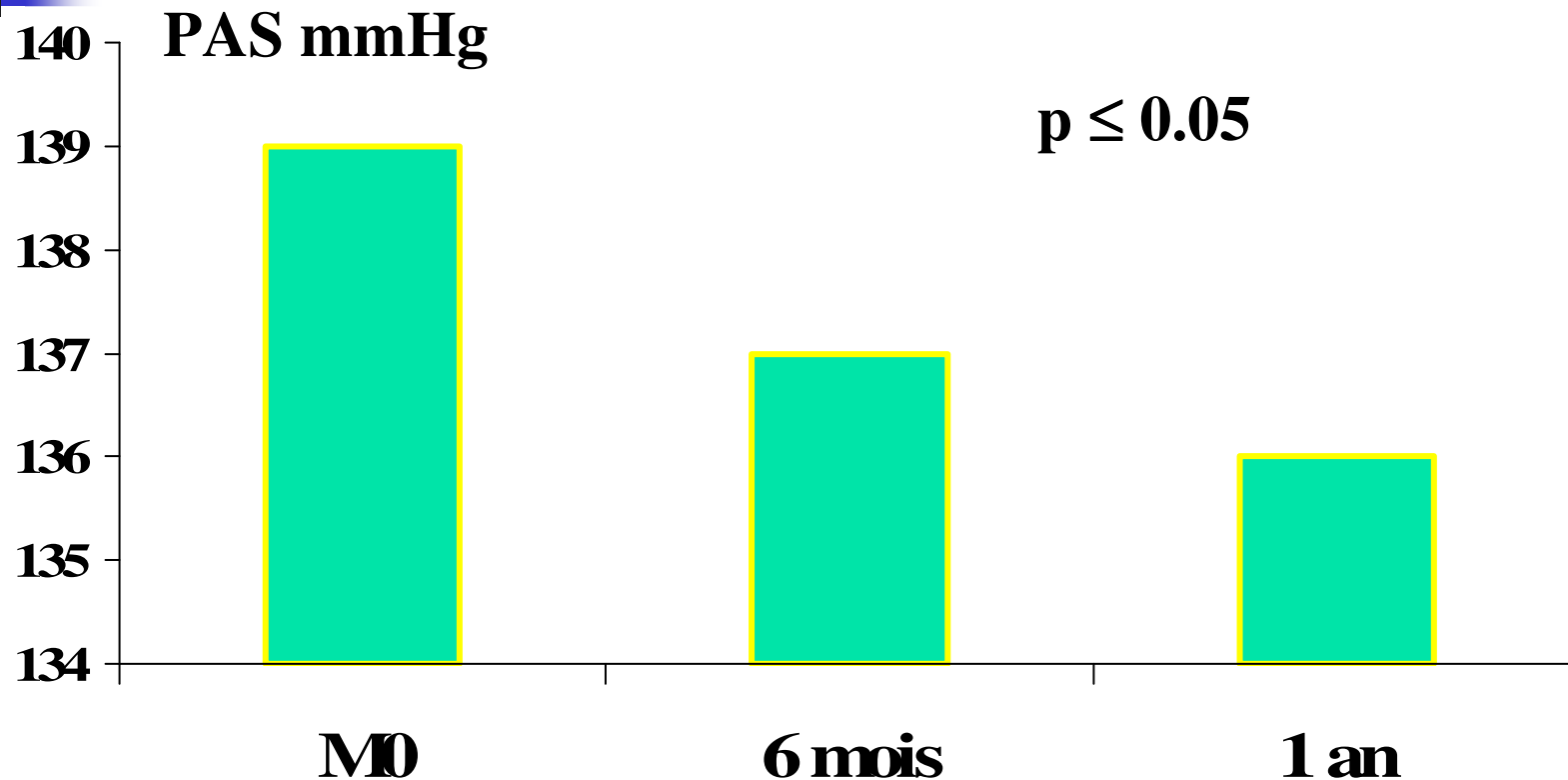
Etude PROGRESS

Tzourio et al, Arch Intern Med 2003

Démences et déclin cognitif



Évolution de la PAS chez des sujets atteint de MA



Ajustement sur âge, sexe, BMI, traitement antihypertenseur



Baisse de la PA chez le sujet dément

- Etudes observationnelles concordantes
- Hypothèses physiopathologiques :
 - Inactivité physique liée à l'atteinte cognitive
 - Lésions préfrontales (dysrégulation autonome centrale)
 - Perturbations hémodynamiques par atteinte de la microvascularisation
- Conséquences théoriques
 - Normalisation stricte de la PA → interférence avec les modifications de l'autorégulation du débit cérébral → hypoperfusion chronique → aggravation des lésions cérébrales
- Conséquences pratiques ?
 - Vers une « titration » des chiffres tensionnels chez le sujet dément et très âgé...

Diabète et Risque de démence

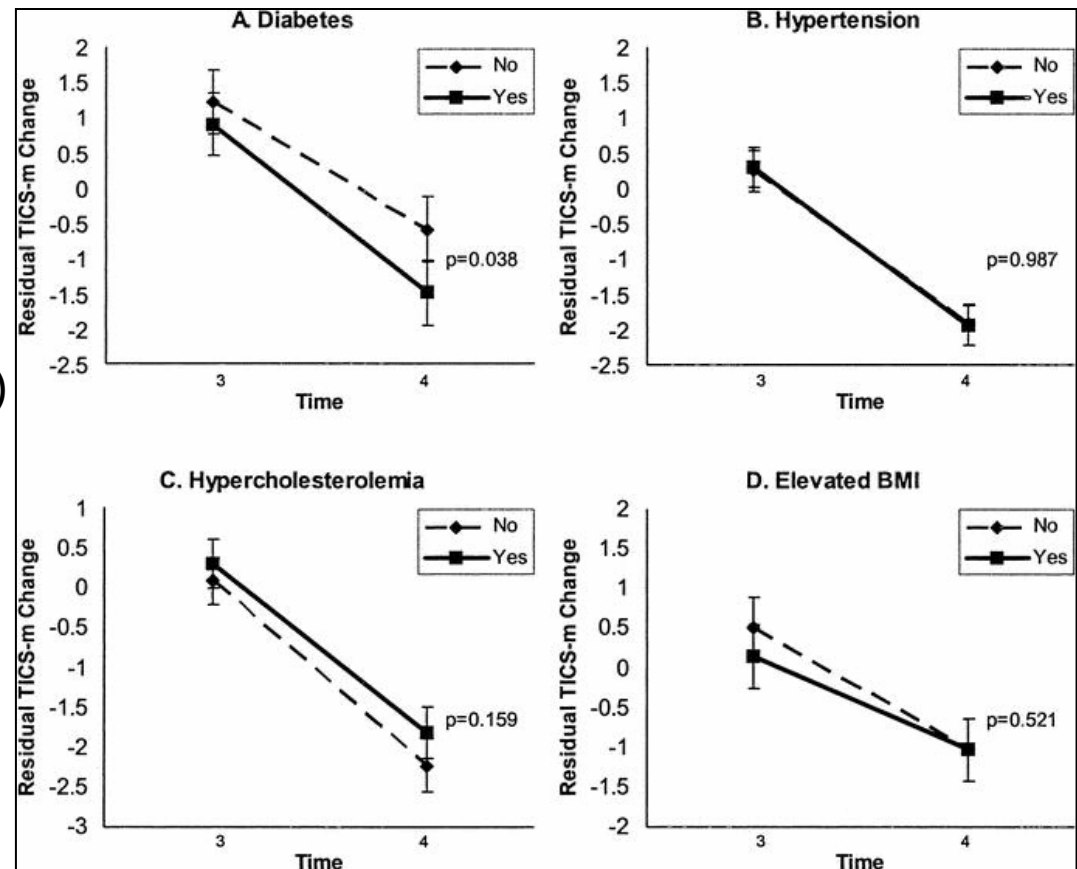
	N	Suivi	Démences incidentes	Détermination diabète	Risque Démence incidente
Ott, 1999 <i>Rotterdam</i>	6370 (69)	2,1 ans	89	Médicaments, glycémie, HGPO	RR : 1,9 (1,2-3,1)
Beeri, 2004 <i>Israël</i>	1892 (44)	35 ans	309	Glycémie, HGPO	RR : 2,8 (1,4-5,7)
Curb, 1999 <i>Honolulu</i>	3734 (45-68)	15 -25 ans		HGPO	RR : 1,0
Lindsay, 2002 <i>Canada</i>	4615 (≥ 65)	5 ans	194	Autodéclaration	OR : 1,0
Luchsinger, 2001 <i>Washington</i>	1262 (> 65)	4,3 ans	157	Autodéclaration	RR : 1,3 (0,8-1,9)

FRV multiples et Cognition

Etude de jumeaux

Duke Twins Study

- 1126 paires (650 mZ, 476 dZ)
- Paires discordantes pour :
 - HTA
 - Diabète
 - Hypercholestérolémie
 - BMI(ajustement sur alcool et tabac)
- Etude cognitive par TICS-m
- **Résultats**
 - Diabète \leftrightarrow déclin cognitif
 - Surtout hommes 76-84 ans



Statines et Démence

Etudes observationnelles → interventionnelles

- Cache County Study

Zandi, Arch Gen Psychiatry, 2005

- N = 5092, > 65 ans – 2 évaluation cognitives à 5 ans d'intervalle

	No. With Dementia (AD)/Nondemented	Dementia			Alzheimer Disease		
		Bivariable OR (95% CI)	Age- and Sex-Adjusted OR (95% CI)	Multivariable-Adjusted OR† (95% CI)	Bivariable OR (95% CI)	Age- and Sex-Adjusted OR (95% CI)	Multivariable-Adjusted OR† (95% CI)
Statins							
No	136 (78)/2657	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Yes	15 (6)/466	0.63 (0.35-1.05)	1.04 (0.57-1.77)	1.04 (0.56-1.81)	0.44 (0.17-0.93)	0.78 (0.30-1.70)	0.85 (0.32-1.88)
Other LLAs							
No	148 (84)/3060	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Yes	3 (0)/63	0.99 (0.24-2.69)	1.31 (0.31-3.73)	1.37 (0.32-3.99)	NE	NE	NE

- Essais randomisés (maladie coronaire)

- HPS (~ 20 000 pts) → pas de différence
- PROSPER (5800 pts) → pas de différence



Statines et Démences

Li et al, Neurology 2007

- Etude autopsique sur population
- Méthodes :
 - Patients (65-79 ans) sans trouble cognitif à l'entrée
 - N = 110 autopsies - 33% utilisateurs de statines
- Résultats :
 - Après ajustement sur âge de décès, sexe, performances aux tests cognitifs à l'entrée du suivi, poids cérébral,... :
 - Plaques neuritiques significativement abaissées (30%)
 - Dégénérescence neurofibrillaire : tendance à la baisse

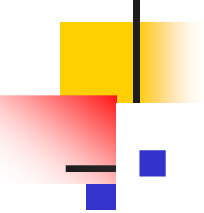
→ Outils cliniques inadéquats pour mesurer le bénéfice ?



Tabagisme et cognition

- Etudes anciennes → Réduction du risque de démence chez le tabagique ?? (biais de survie)
- Etudes plus récentes contradictoires :
 - Effet délétère du tabac
 - Rotterdam Study, Lancet 98
 - Euroderm, Neurology 1999
 - Effet neutre
 - Canadian study Health aging, Am J Epidemiol 2002
- Intérêt de l'arrêt du tabac ?

Alcool et cognition

- 
- Stampfer et al, NEJM 2005 – Nurse Study
 - N = 12 480 femmes
 - Evaluation cognitive : TICS → mesure du déclin cognitif
 - Résultats :
 - Consommation 1 à 14,9 g/j : 0,77 (IC95%: 0,67-0,88)
 - Consommation 15 à 30 g/j : 0,78 (IC95% : 0, 57-1,06)
 - Critiques nombreuses sur ces études observationnelles (facteurs de confusion)
 - Association alcoolisme plus sévère et démence vasculaire
 - En particulier si apoE4
 - Un type d'alcool plus impliqué qu'un autre ?
 - Intérêt de l'arrêt de la consommation ?



Autres FRV...

- BMI
 - Études observationnelles concordantes
- Syndrome métabolique
 - Une étude cas-témoins récente (Razay et al, Arch Neurol 2007) :
 - lien significatif entre syndrome métabolique et MA
- Consommations alimentaires
 - AG polyinsaturés ??
 - Rotterdam Study
 - PAQUID



Conclusion

- Multiples facteurs de risque étudiés mais littérature hétérogène et discordante
 - HTA ++
 - Diabète +
 - Autres ?
- Bénéfice des traitements préventifs et curatifs ?
 - HTA ++ « en évitant l'excès thérapeutique chez le patient dément »
 - Contrôler diabète
 - Autres ?