

HTA et démences



HTA et démences: plan

Epidémiologie

- HTA et démences: 4-5
- HTA et déclin cognitif: 6-7
- HTA et risque de démence: 8

Traitement de l'HTA et démences

- Traitement de l'HTA et déclin cognitif: 10-11
- Résultats positifs avec **Syst-Eur** (nitrendipine): 12-13
- Résultats négatifs avec **Scope** (candesartan): 14-18
- Amélioration des fonctions cognitives sous anticalciques: 19
- Pénétration des IEC dans le cerveau: 20
- Méta-analyse prévention I des démences** (2006): 21
- Prévention de la MA sous diurétiques (Cache county study)**: 22-24

Prévention secondaire après un AVC

- Résultats sur le déclin avec **Progress** (perindopril+ ou – indapamide): 26-28
- Réduction des fonctions cognitives équivalente entre anticalcique et sartan (étude **MOSES**): 29-34

Etudes sur traitement HTA et survenue de déclin et démences: 35

- Apport de la dernière étude **HYVET**: 36

Apnée du sommeil et démences: 35

Recommandations HTA et démences: 37-38

HTA et démences

Données épidémiologiques

Epidémiologie: HTA et démences

- Relation entre TA mesurée à 70 ans et incidence de démence vasculaire ou de MA, 9 à 15 ans plus tard

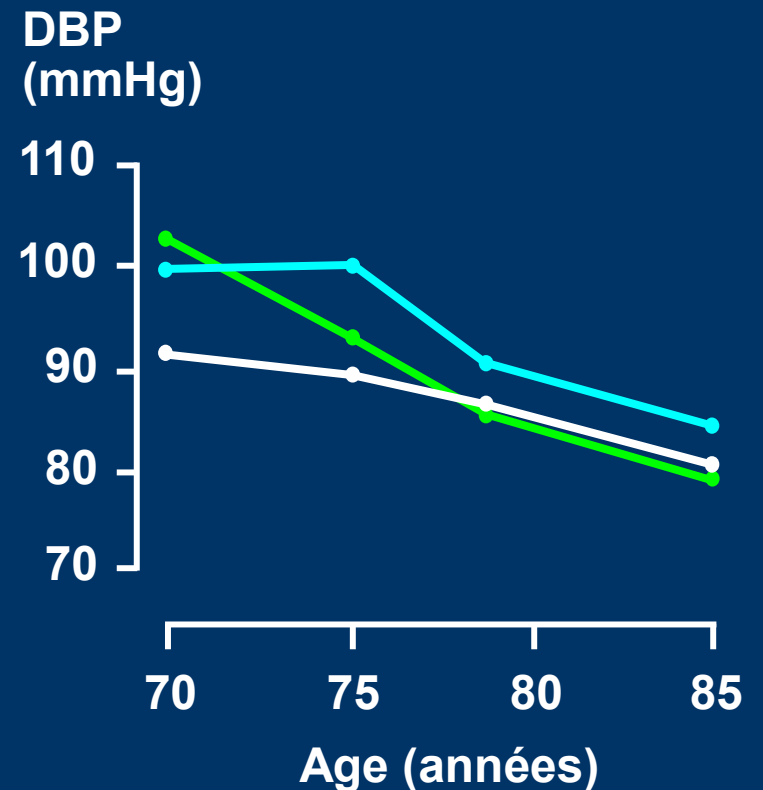
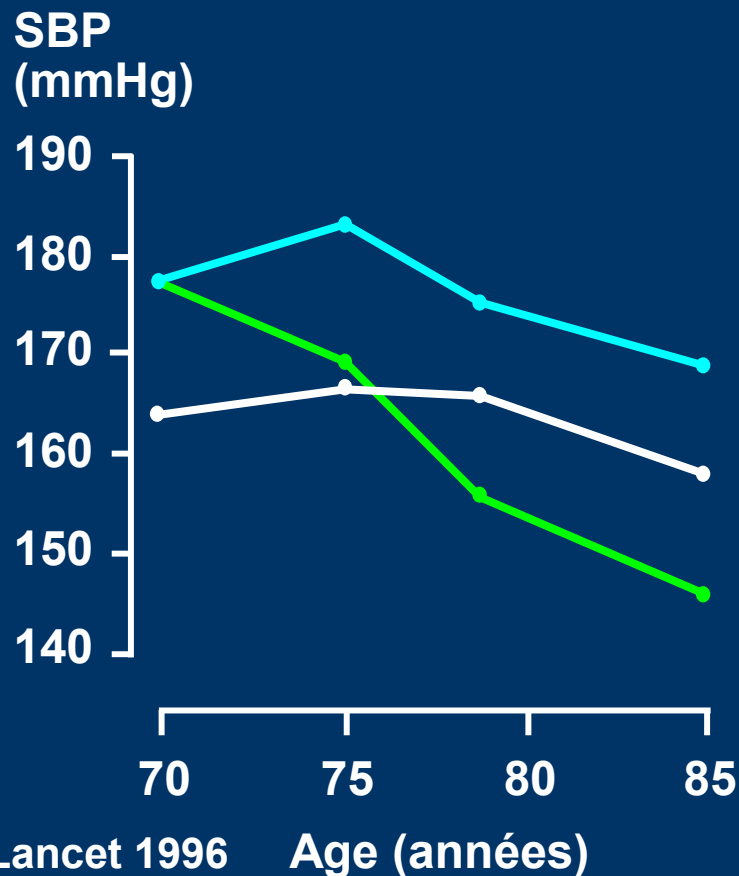
Lancet 1996; 347: 1141-5

- Les TA à 70 ans sont plus élevées chez les patients qui développent une démence à 79-85 ans, comparativement à ceux qui n'auront pas de démence



L'hypertension précède l'apparition de la démence

— Non-dément — Début de Maladie d'Alzheimer après l'âge de 79 ans — Début de démence vasculaire après l'âge de 79 ans



Données épidémiologiques: HTA et déclin cognitif

- **Les études longitudinales** montrent le retentissement de l'HTA sur les fonctions cognitives de l'HTA chronique: **concordantes elles indiquent un lien entre l'HTA et l'altération cognitive**
 - **Framingham: fonctions cognitives corrélées négativement aux TA syst et diast des 12 à 14 ans qui précèdent la démence** (Am J Epidemiol, 1993; 138: 353-64)
 - **Honolulu-Asia Aging Study: augmentation significative du déclin cognitif** après 25 ans de suivi (Jama 1995; 274: 1846-51)
-
-

Données Epidémiologiques HTA et déclin cognitif

- **Cohorte d'Uppsala:** *à 70 ans les fonctions cognitives sont moins bonnes* en cas d'HTA à 50 ans

Hypertension 1998; 31: 780-6

- **EVA en France:** *risque de décès cognitif x 2,8 en 4 ans* chez des hypertendus âgés

Neurology 1999; 53: 1948-52

- **Cohorte ARIC :** *survenue d'une altération cognitive 6 ans plus tard* sur 10963 sujets

Neurology 2001; 56: 42-8

Risque de démence chez les hypertendus

Etudes les plus récentes

Études	Âge (ans)	N	Durée de suivi	Risque relatif (IC 95 %)
Launer ⁽¹³⁾ 1995	50	3 703	25 ans	4,8 (2,0-11,0)
Kivipelto ⁽¹⁴⁾ 2001	53	1 449	21 ans	3,1 (1,4-6,6)
Qiu ⁽¹⁷⁾ 2003	81	1 270	6 ans	1,4 (1,0-2,0)
Whitmer ⁽¹⁸⁾ 2005	40 - 44	8 845	30 ans	1,2 (1,0-1,5)
Luchshinger ⁽¹⁹⁾ 2005	76	1 138	5,5 ans	1,4 (1,1-1,8)

HTA et démences

Données thérapeutiques

HTA de la souris diabétique et déclin cognitif amélioré

- Utilisation d'un modèle animal (souris) diabétique avec accélération du déclin cognitif (KK-A^Y·KK-A^Y)
- La nifédipine possède un effet pléiotrope sur l'athérosclérose*** à travers des propriétés anti-oxydantes
- L'administration orale à dose non hypotensive diminue le taux d'insuline, réduit la production d'anions super-oxyde dans le cerveau, et aussi le taux d'ARNm du gène ID-1 (inhibiteur de la différenciation neuronale) dans l'hippocampe
- On note aussi une ***augmentation du débit cérébral***

Ces actions peuvent expliquer l'amélioration observée des fonctions cognitives de la souris

Traitement de l'hypertension artérielle et risque de démence : essais randomisés

SHEP: Arch Intern Med. 1994; 154: 2154-2160.

- 2034 sujets > de 60 ans, HTA systolique > à 160 mm Hg traités par diurétique
- L'incidence de démence était *peu diminuée*: 1.6% contre 1.9%

MRC trial: BMJ. 1996; 312: 801-805.

- 2584 patients sous **diurétique, BB** ou placebo: *pas de différence* dans les tests entre traités et groupe placebo à 54 mois

Syst-Eur trial: Lancet. 1998; 352: 1347-1351.

- 2418 sujets < à 60 ans avec HTA systolique > à 160 mm Hg et < à 95 mmHg, traités par **nitrendipine**; étude de démence vasculaire et dégénérative. Le suivi n'a été que de 2 ans en raison de l'excès d'AVC du groupe placebo
- diminution des démences de 50% +++ avec la nitrendipine (Nidrel* Baypress*)**

**De ces trois essais, la dihydropyridine est la seule thérapeutique de première intention qui prévient les démences de 50%:
20 démences évitées pour 1000 hypertendus traités 5 ans**

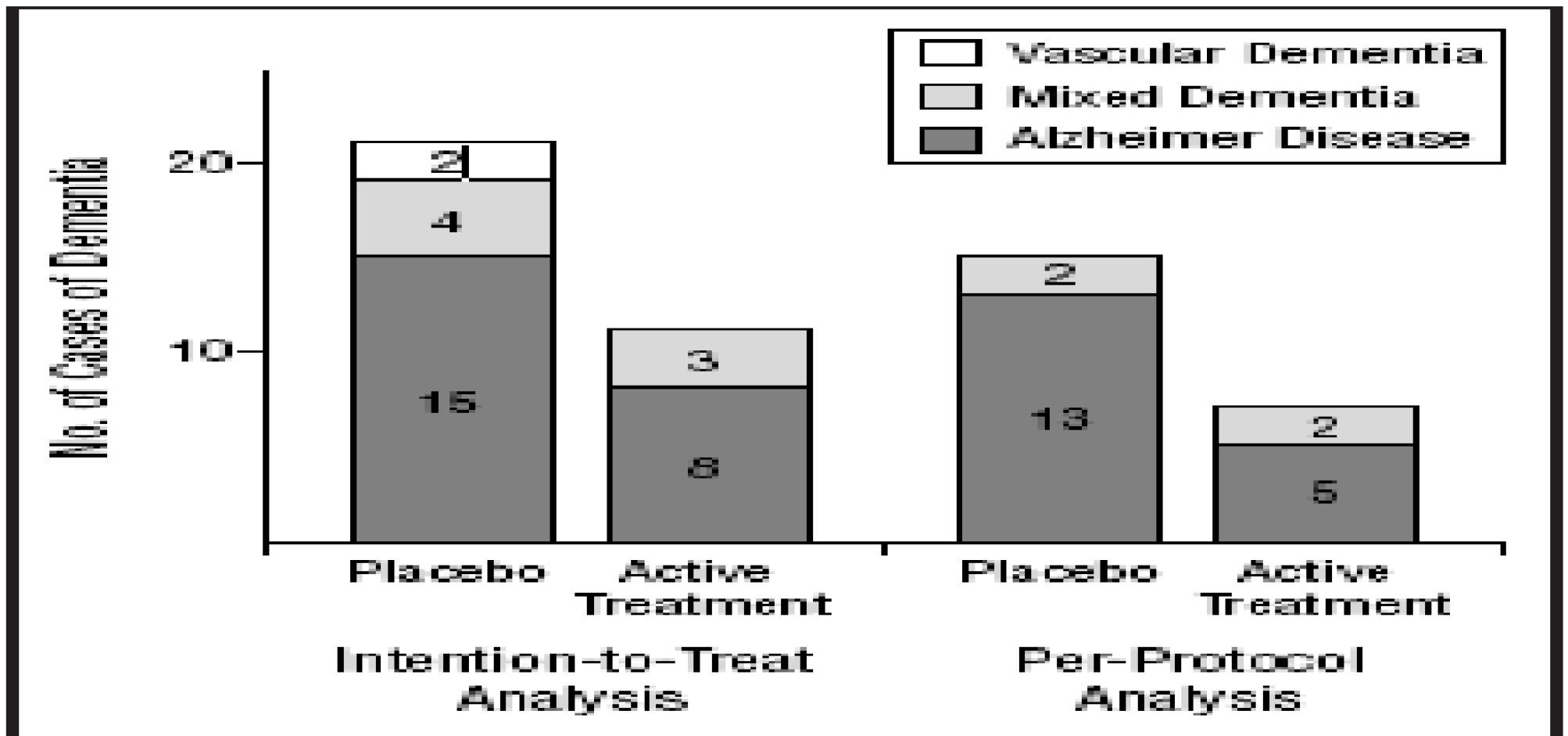
Syst-Eur : HTA systolique > 60 ans

1238 Nitrendipine- 1180 Placebo

- TA de 160 à 220 mm Hg et < à 95 mm Hg
- 21 nouveaux cas de démence dans le groupe placebo et 11 dans le groupe traité: ***un inhibiteur calcique diminue de moitié le risque de développer une MA vis à vis d'un placebo***
- Au total 23 MA, 2 démences vasculaires et 7 démences mixtes

Il faut traiter 53 patients pendant 5 ans pour éviter une démence

SYST-EUR: traitement de l'HTA systolique du sujet âgé par anticalcique: diminution des démences de 50%



HAS 2005: « une évaluation de la fonction cognitive est recommandée chez l'hypertendu > à 75 ans, au moyen d'une échelle MMSF en raison du risque de survenue de démence et afin d'évaluer le risque de mauvaise observance »

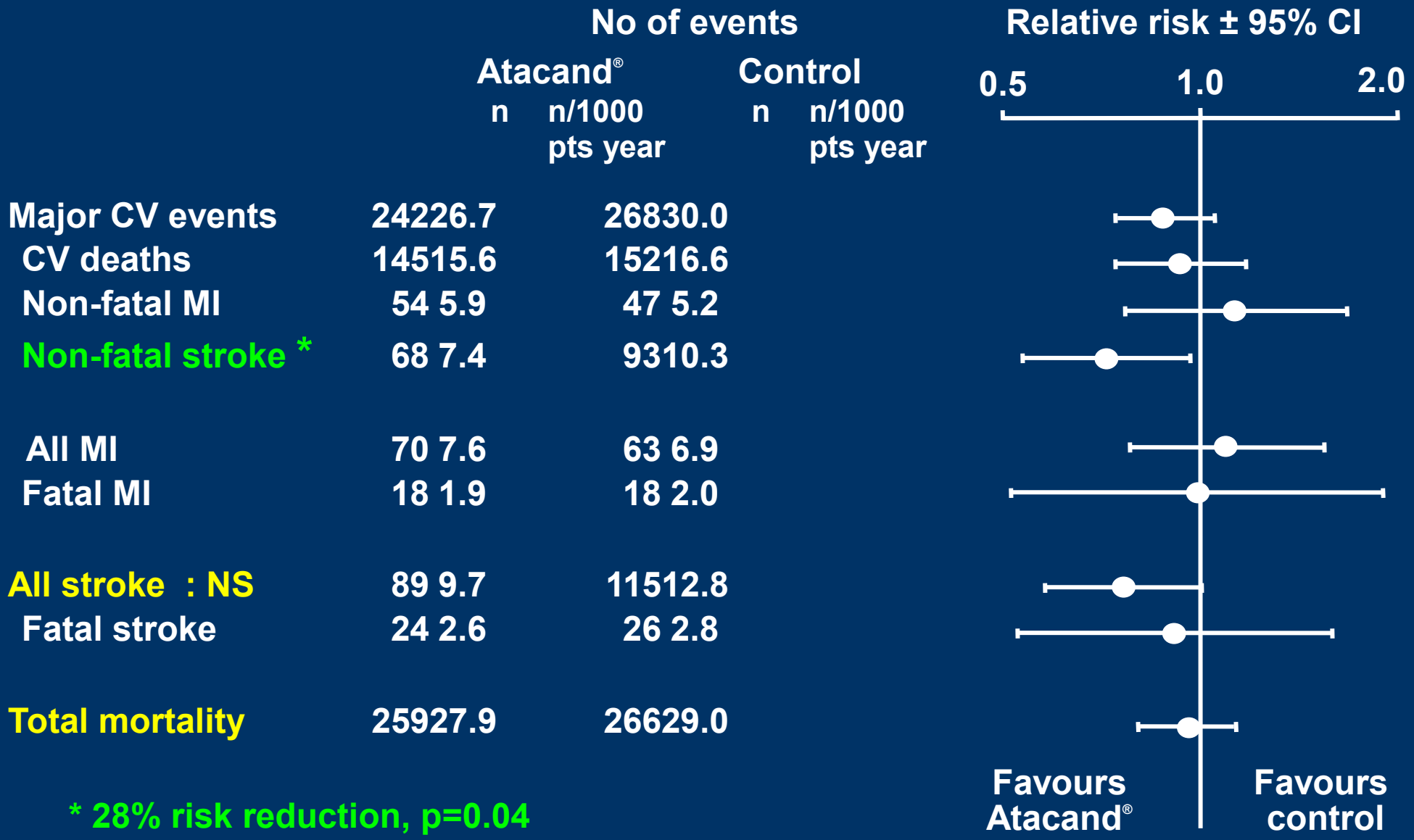
Arch Intern Med 2002; 162: 2046-52

Effet du traitement hypotenseur sur les fonctions cognitives du sujet âgé: étude **SCOPE avec le candesartan**

- 4937 patients âgés de 70 à 89 ans, hypertendus, avec un MMSE score $>$ ou $=$ à 24, sous candesartan ou placebo;** les deux groupes recevaient un traitement en ouvert pour équilibrer la TA (49% avec le candesartan et 66% avec le placebo non IEC ou Sartan)
- Deux groupes étaient définis ***I légère et II sévère altération cognitive*** (I- MMSE de 24 à 28 et II- de 29 à 30)
- La chute de TA a été supérieure avec le candesartan:*** l'incidence de démence a été supérieure dans le groupe I et on retrouve un plus grand nombre d'événements cardiovasculaires (plus âgés et davantage de facteurs de risque: DB et AVC)

AJH 2005; 18:1052–1059

SCOPE: Mortalité totale non réduite et réduction seulement des AVC non mortels



Lithell et al, J Hypertens 2003

*Effet du traitement hypotenseur sur les fonctions cognitives du sujet agé: étude **SCOPE** avec le candesartan*

-Dans le groupe I (légère altération cognitive), le score MMSE décline moins sous Candesartan

-Les AVC non fatals sont réduits de 28% dans le groupe Candesartan ($p=0.04$) sans différence entre groupe I et II; les AVC totaux sont réduits de 24% (non significatif: $p=0.056$)

Absence d'effet sur les démences; les fonctions cognitives déclinent moins sous candesartan

Pour les événements cardio-vasculaires seuls les AVC non mortels sont réduits

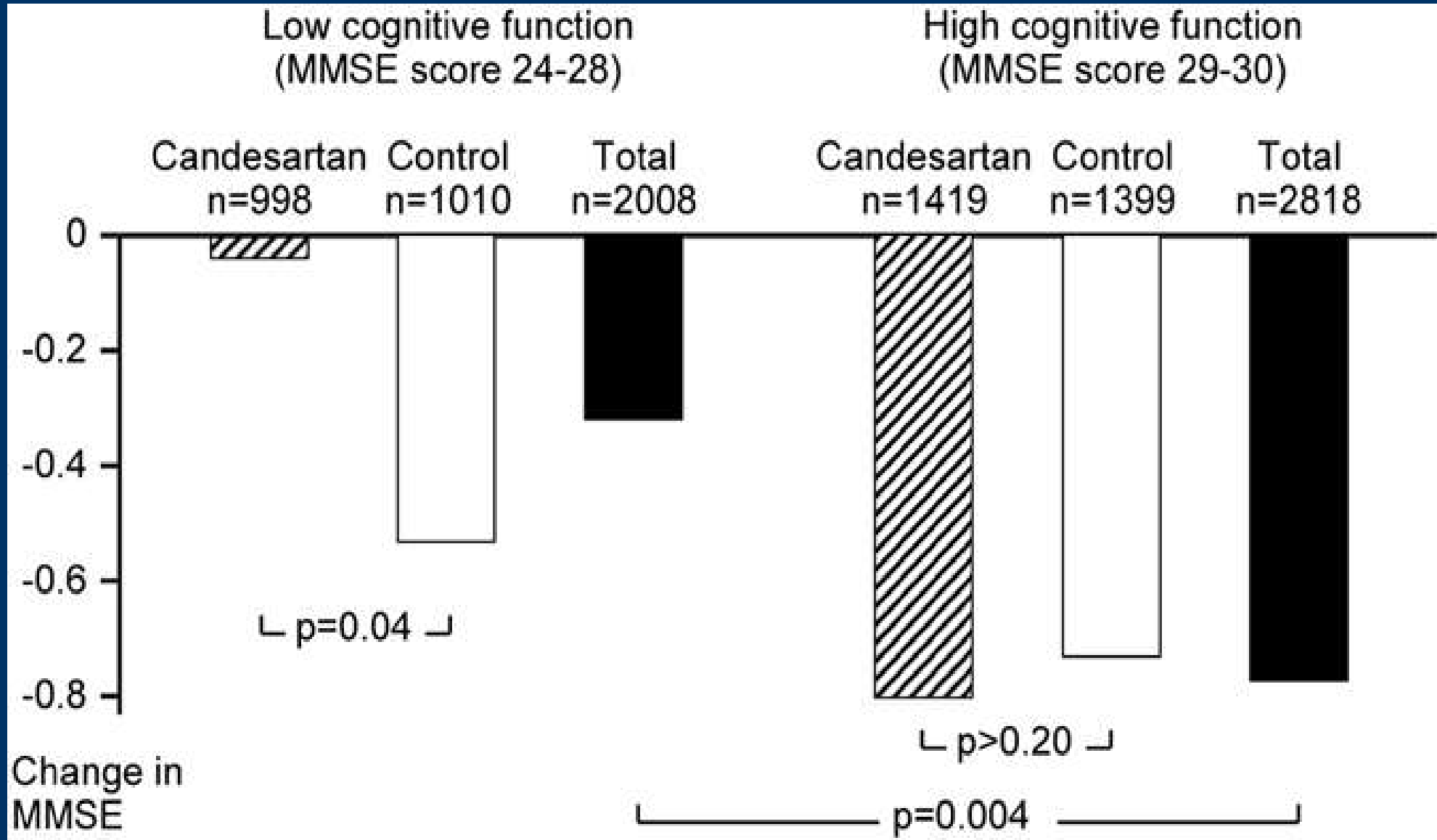
AJH 2005; 18:1052–1059

SCOPE: pas de diminution des démences ni des altérations significatives cognitives

Nombre de patients (événements / 1000 patients / année)

	Candesartan	Controle	p value
Déclin cognitif significatif	113 (13.5) (n=2416)	125 (15.2) (n=2409)	>0.20
Démence	62 (6.8) (n=2477)	57 (6.3) (n=2460)	>0.20

Scope: Amélioration du MMSE que dans le groupe avec légère altération cognitive



Sujets âgés hypertendus avec troubles de la mémoire: évolution sous traitement hypotenseur de leur fonction cognitive

-1241 sujets âgés de 78 +/- 8 ans avec TA moyenne de 152 mm Hg, traités dans 57% des cas

-La fonction cognitive demeure meilleure sous traitement
(MMSE score 23.9/22.7): OR 0,58

-Les antagonistes calciques étaient associés significativement à de meilleurs fonctions cognitives versus les autres hypotenseurs: OR 0.67, de façon indépendante du niveau de TA (***effet neuroprotecteur spécifique ?***)

Journal of Hypertension. 24(10):2101-2107, October 2006.

Hanon, Olivier a; Pequignot, Renaud a; Seux, Marie Laure a; Lenoir, Hermine a; Bune, Alexandra b,c; Rigaud, Anne Sophie a; Forette, Françoise a; Girerd, Xavier d

IEC et prévention des démences chez les hypertendus suivant leur passage hématoméningé

- 162 patients avec une MA modérée et une HTA ont été randomisés entre ***IEC traversant la barrière Hémato-Méningée*** (perindopril et captopril) et ***ne traversant pas*** (enalapril et imidapril) et ***Anticalciques*** (nifedipine et nilvadipine)
- L'évaluation à un an : **le déclin cognitif sous IEC pénétrant le cerveau était de 0.6 points, pour les autres IEC de 4.6 et pour les anticalciques de 4.9**

NB: critiques de david Knopman (Mayo clinic- Alzheimer's disease Research Center) pas de double aveugle, la fréquence des troubles cognitifs est élevée dans les groupes IEC non pénétrants et anticalciques, en comparaison des autres études

Ohrui T, Tomita N, Sato- Nakagawa T, et al. Effects of brain- penetrating ACE inhibitors on Alzheimer's disease progression. **Neurology 2004; 63(7): 1324- 25**

Méta-analyse de prévention primaire des démences avec les hypotenseurs de 3 essais jusqu'à 2005 (dont Scope et Shep)

- Trois essais avec ***12 091 hypertendus***, d'âge moyen de 72,8 ans avec une TA moyenne à l'entrée de 170/84 mm Hg
- Traités initialement par anticalciques, IEC, BB, diurétiques
- ***L'incidence de démence ne montre pas de différence significative entre traités et non traités: - 11% (p=0.38)*** avec une importante hétérogénéité entre les essais

NB: Limites dans l'analyse des données, avec cross over importants (patients du groupe placebo traités) et nombreux perdus de vue

Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 2. Art. No.: CD004034. DOI: 10.1002/14651858.CD004034.pub2.

Risque de maladie d'Alzheimer diminué plus nettement avec les diurétiques: *Cache County Study*

- 3308 survivants âgés de > de 65 ans sous différents hypotenseurs (IEC, BB, anticalciques, diurétiques)
- 3 années plus tard on retrouve 104 maladies d'Alzheimer
- L'utilisation des hypotenseurs est associée à une diminution d'incidence de la MA: HR 0.64***
- Les diurétiques et spécialement les épargneurs de K sont associés avec la plus grande réduction de la MA: HR 0.26***

Arch Neurol. 2006; 63:

686-692

Cache County Study

Les diurétiques sont les meilleurs pour réduire l'incidence des Alzheimer

Table 2. Prospective Association Between AH Medication Use and Incident Illness Estimated From Discrete Time Survival Analysis

Drug Category	Usage	Alzheimer Disease, No.		Person-Years	Unadjusted HR (95% CI)	Adjusted HR* (95% CI)
		Present	Absent			
Antihypertensive	Yes	43	1413	4636	0.88 (0.59-1.31)	0.64 (0.41-0.98)
	No	59	1702	5618	1.0	1.0
ACE inhibitors	Yes	15	404	1321	1.17 (0.65-1.96)	1.13 (0.60-1.98)
	No	87	2711	8933	1.0	1.0
β-Blockers	Yes	†	363	1184	0.56 (0.24-1.13)	0.53 (0.22-1.09)
	No	95	2752	9070	1.0	1.0
Calcium channel blockers	Yes	14	466	1525	0.91 (0.50-1.55)	0.86 (0.45-1.53)
	No	88	2649	8729	1.0	1.0
Diuretics	Yes	26	825	2712	0.95 (0.60-1.47)	0.61 (0.37-0.98)
	No	76	2290	7542	1.0	1.0

Abbreviations: ACE, angiotensin converting enzyme; AH, antihypertensive; CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

*Adjusted hazard ratio estimated from models that control for age; sex; education; number of *APOE* ε4 alleles; and history of diabetes, high levels of cholesterol, myocardial infarction, and stroke.

†Small nonzero numbers suppressed to comply with Center for Medicare & Medicaid Services privacy policy.

Cache County Study

Parmi les diurétiques les épargneurs de K sont les meilleurs

Table 3. Prospective Association Between Subclasses of Calcium Channel Blockers or Diuretics and Incident Alzheimer Disease

Drug Category	Usage	Alzheimer Disease, No.		Person-Years	Unadjusted HR (95% CI)	Adjusted HR* (95% CI)
		Present	Absent			
Calcium channel blocker: dihydropyridine	Yes	†	183	597	0.66 (0.20-1.58)	0.53 (0.16-1.34)
	No	98	2932	9657	1.0	1.0
Calcium channel blocker: nondihydropyridine	Yes	†	285	935	1.08 (0.53-1.99)	1.16 (0.55-2.20)
	No	92	2830	9319	1.0	1.0
Diuretics: potassium sparing	Yes	†	315	1037	0.46 (0.16-1.01)	0.26 (0.08-0.64)
	No	97	2800	9217	1.0	1.0
Diuretics: loop	Yes	16	226	768	2.33 (1.31-3.87)	1.45 (0.77-2.57)
	No	86	2889	9486	1.0	1.0
Diuretics: thiazide	Yes	†	334	1078	0.72 (0.32-1.40)	0.72 (0.32-1.42)
	No	94	2781	9176	1.0	1.0

Abbreviations: CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

*Adjusted hazard ratio estimated from models that control for age; sex; education; number of *APOE* ε4 alleles; and history of diabetes, high cholesterol, myocardial infarction, and stroke.

†Small nonzero numbers suppressed to comply with Center for Medicare & Medicaid Services privacy policy.

Prévention secondaire des démences après un AVC



Réduction des démences post AVC: PROGRESS **(perindopril + ou - indapamide)**

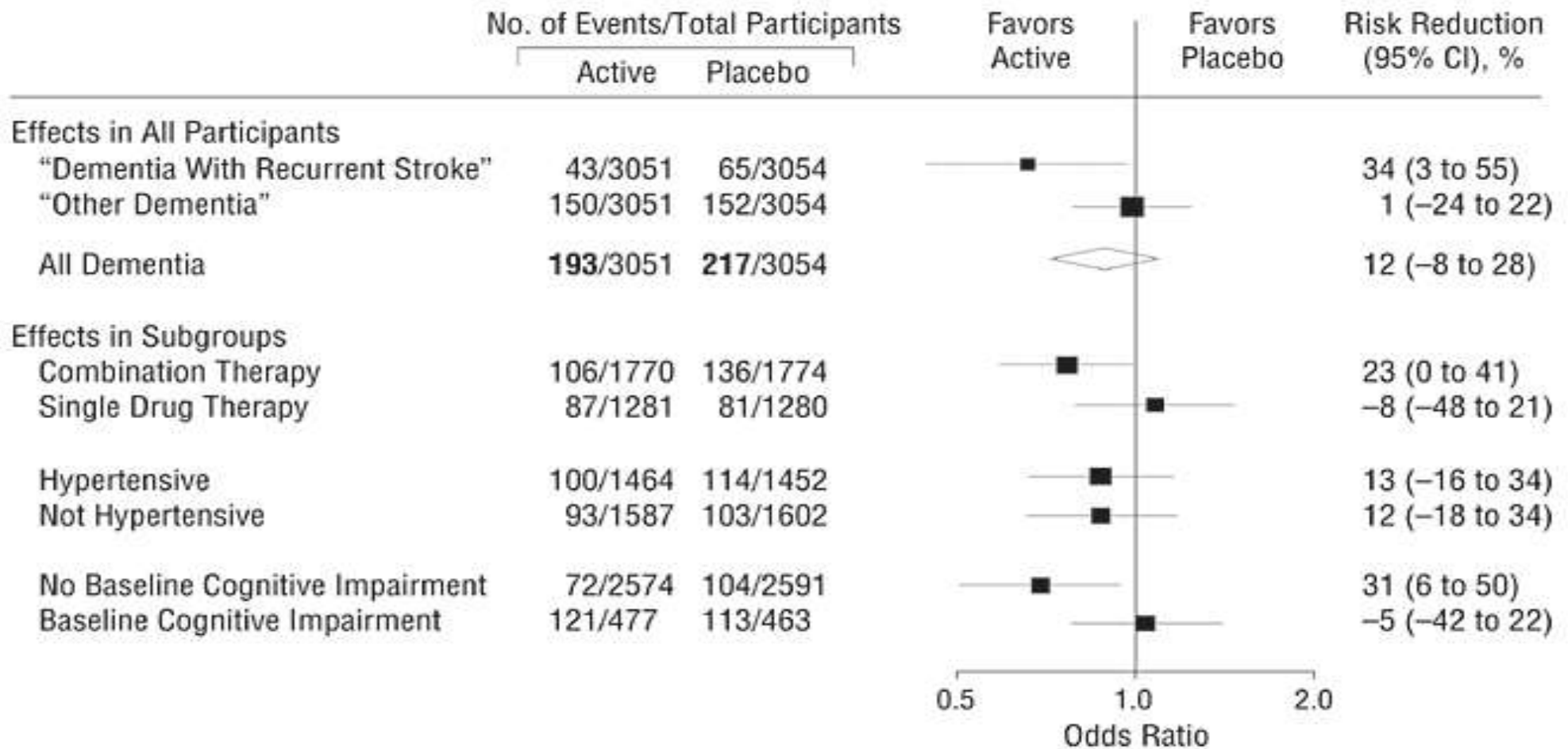
- 6105 patients avec antécédent d' AVC ou d'AIT, traités en cas ou non d'HTA par un IEC (perindopril) et plus ou moins associé un diurétique(indapamide), suivis 3,9 ans
- Ont été analysés: les démences (DSM-IV) et le déclin cognitif (3 ou plus du mini-mental State Examination score)
- 6,3% de **démences** en 4 ans dans le groupe traité et 7,1% dans le groupe placebo: **réduction du risque de 12% NS**
- 9,1% de **déclin cognitif sévère**, pour 11% dans le groupe placebo: **réduction du risque de 19%**

Réduction du déclin cognitif sévère de -19%

Réduction non significative des démences -12% et significative de 34% dans le sous-groupe d'AVC récidivants

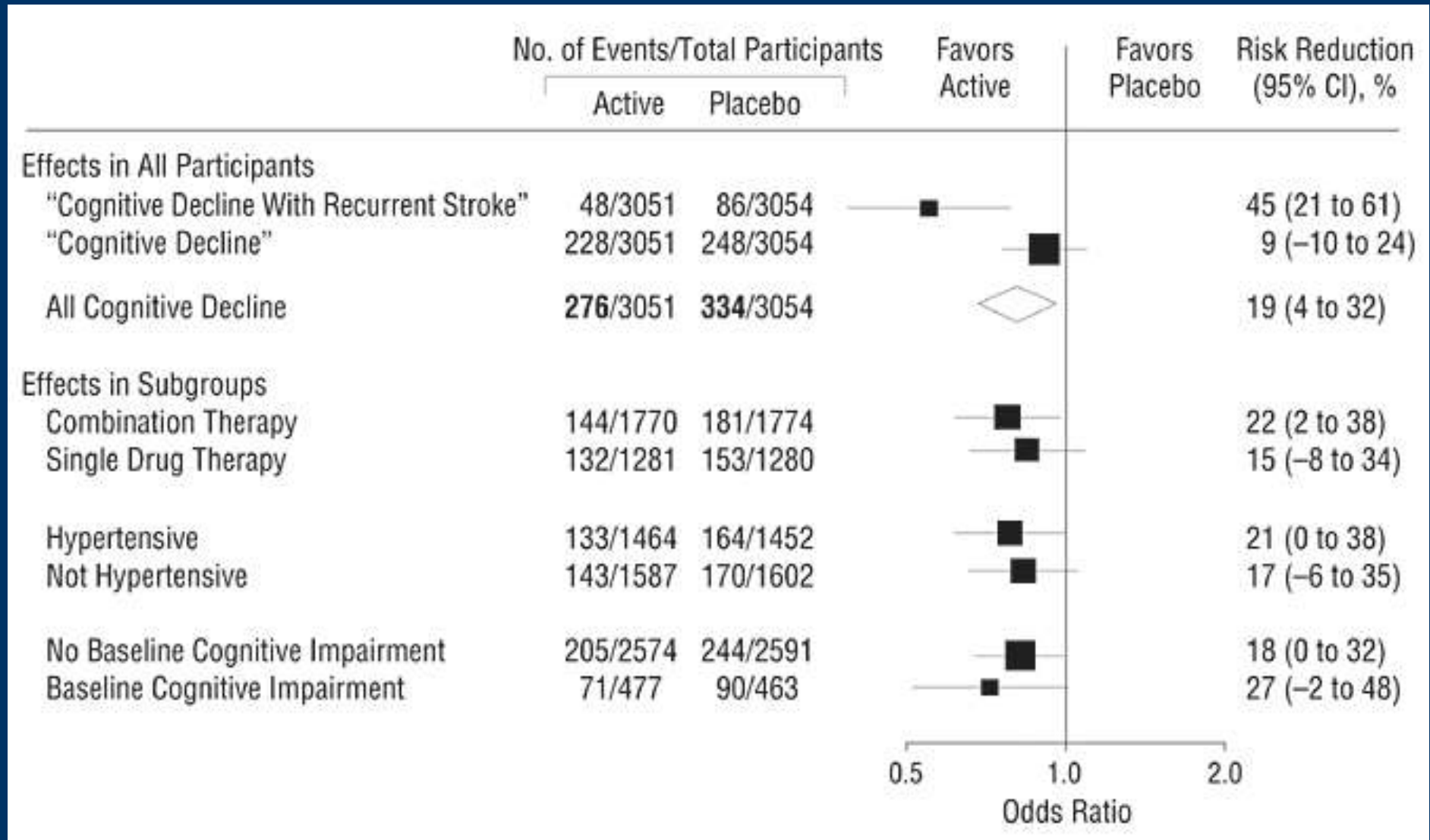
Réduction des démences post AVC: Progress (perindopril + ou - indapamide)

Réduction de -12% NS des démences chez les hypertendus
Meilleure réduction sous bithérapie (Perindopril+Indapamide) -23%
et chez les sujets sans troubles cognitifs initiaux



Réduction des démences post AVC: PROGRESS (perindopril + ou - indapamide)

Déclin cognitif sévère réduit chez les hypertendus de - 19%



Arch Intern Med. 2003;163:1069-1075.

Etude MOSES: sartans et prévention II des AVC chez les hypertendus (150/87 mm Hg)

Eprosartan versus Nitrendipine

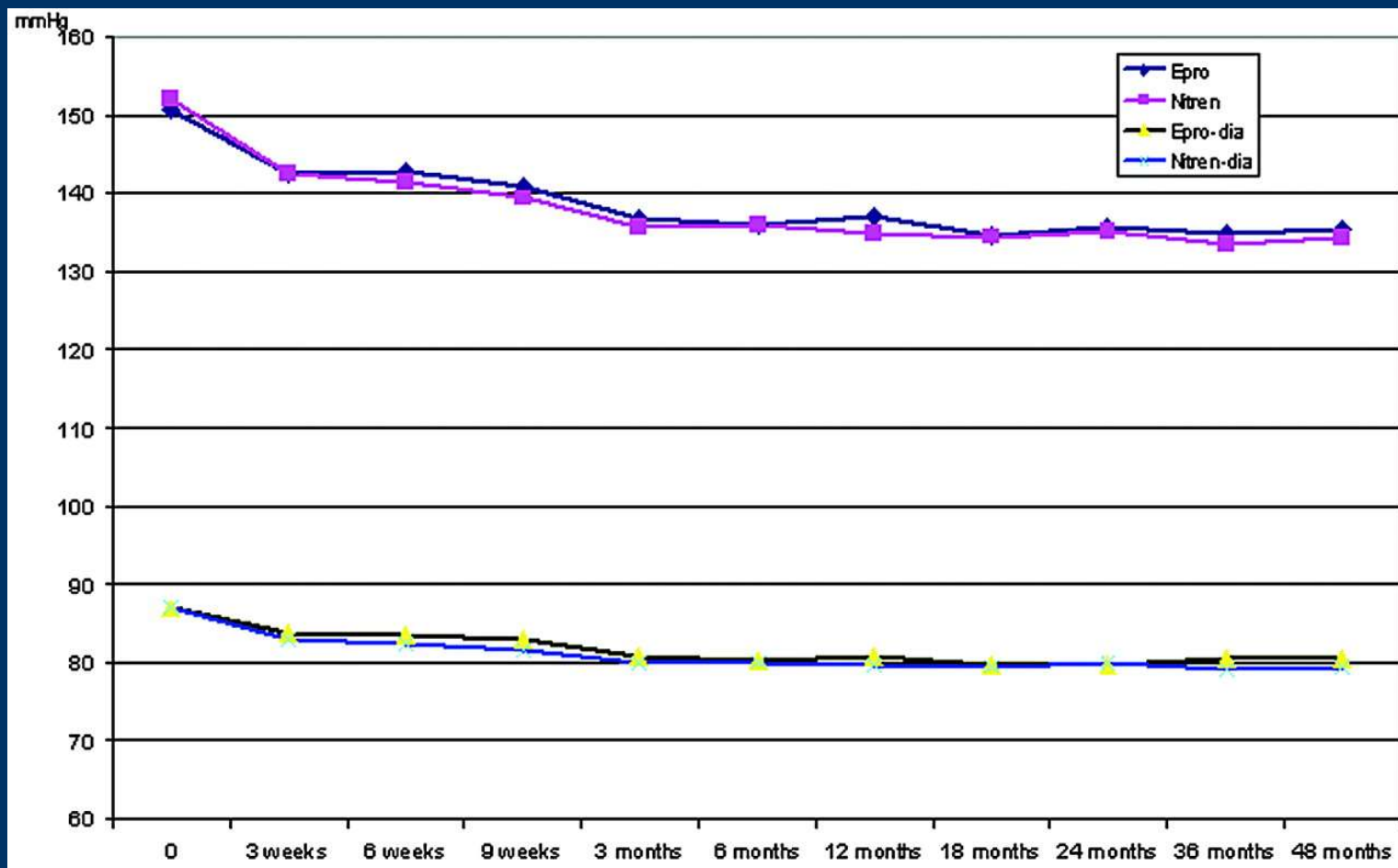
- 1405 patients suivis 2,5 ans, sans différence tensionnelle en cours de traitement, sous 600 à 800 mg d'Eprosartan et 10 à 20 mg de Nitrendipine
- 45% de diurétiques et 33% de bêtabloquants dans les deux groupes en plus
- Avec l'Eprosartan, on note une **diminution NS de -15% du critère principal (mortalité totale, événements cérébraux-vasculaires et cardio-vasculaires)** (p=0,15) de **-17% des AVC NS** (p=0,42) **de 30% du premier événement cardio-vasculaire** (p=0,03)

NB: les auteurs relèvent une réduction significative des AVC de 25% (p=0,02) en comptant ensemble les premiers événements et les événements récurrents
Seuls 600 patients ont été randomisés dans les deux groupes et inclus en moyenne 1 an après l'AVC qualifiant, loin du risque élevé de récurrence

Dans MOSES, tendance NS à une meilleure prévention secondaire des AVC avec un Sartan versus un anticalcique

Stroke. 2005;36:1218-1226

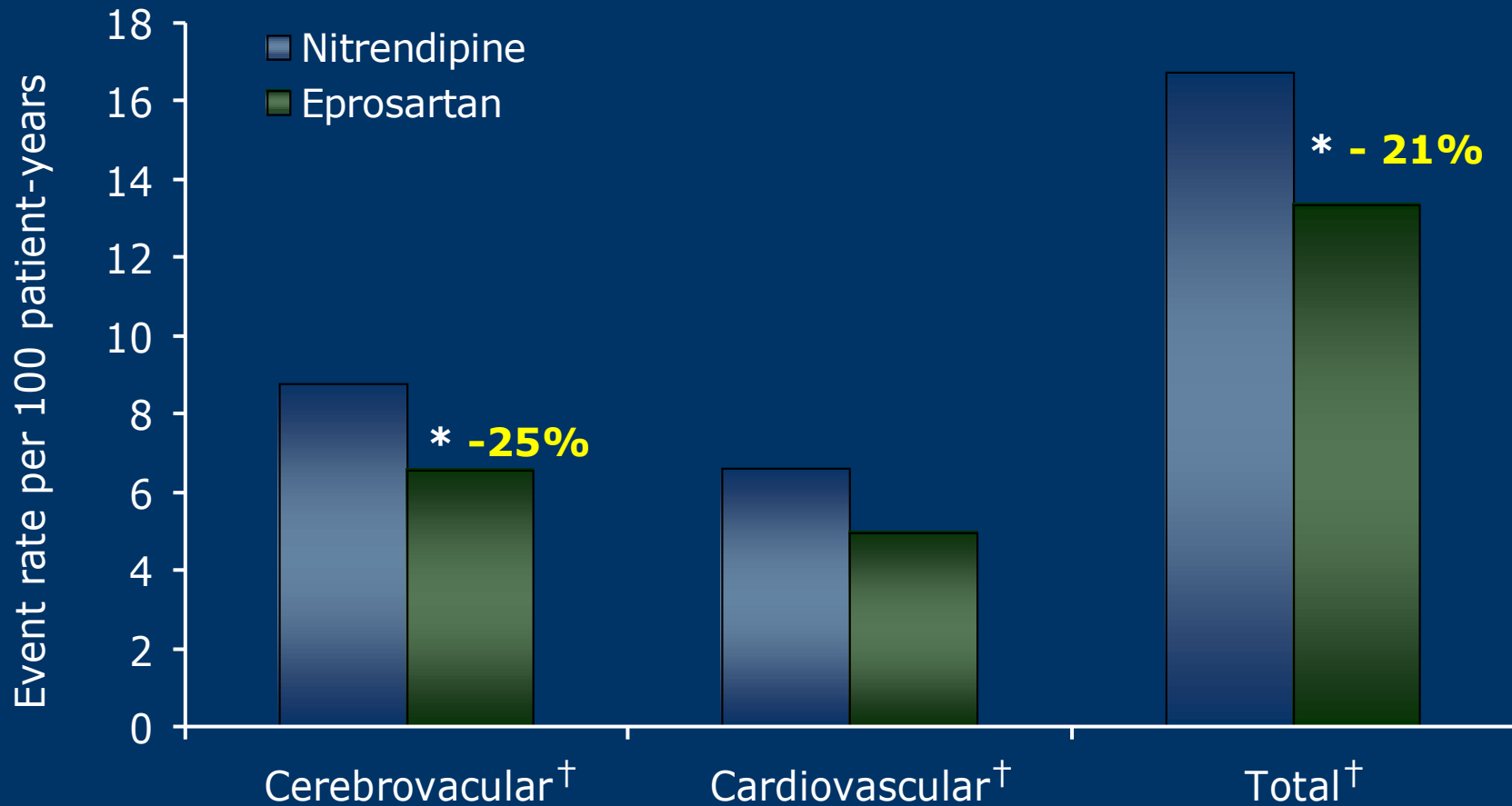
TA Systolique et diastolique sous eprosartan et nitrendipine



Schrader, J. et al. Stroke 2005;36:1218-1224

Prévention secondaire des AVC dans l'HTA avec un Sartan: MOSES

candesartan vs nitrendipine



* P<0.05 vs Nitrendipine

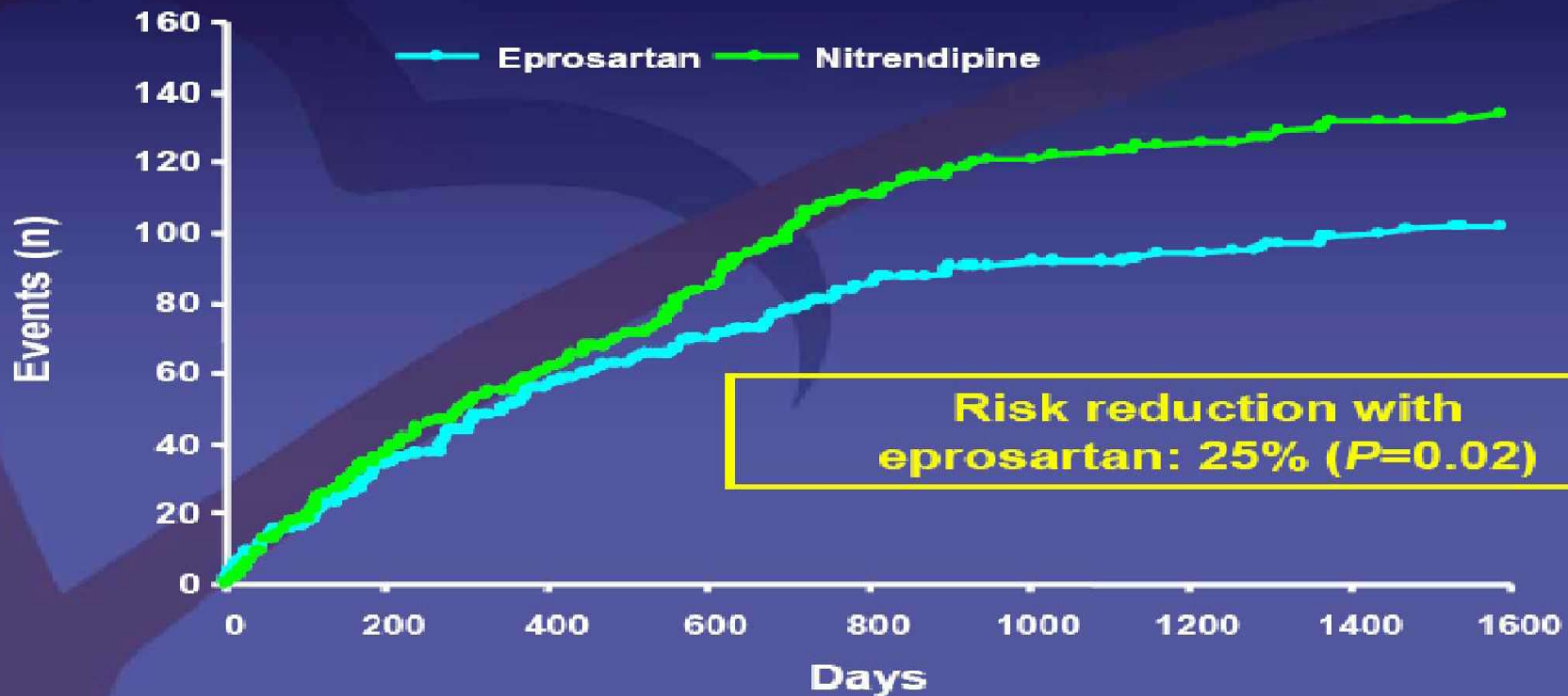
† Includes recurrent events

Schrader. Stroke. 2005; 36: 1218-1226

Prévention II des AVC: - 25% des événements cérébrovasculaires sous Eprosartan comparé à la Nitrendipine (en incluant les événements récurrents)

MOSES

Secondary endpoint (cerebrovascular events)



Schrader. Stroke. 2005; 36: 1218-1226

Prévention II des AVC: - 12% des événements cérébrovasculaires sous Eprosartan comparé à la Nitrendipine (sans les événements récurrents)

TABLE 4. End Point Analysis (First-Time Occurrence in Each Category) and Cumulative Event Rates

	Total	Eprosartan		Nitrendipine		HR	95% CI	P
		No.	No.	No.	No.			
Cardiovascular events	144	60	84	0.69	0.50	0.97	0.031	
Cerebrovascular events	169	80	89	0.88	0.65	1.20	0.425	
Death of all causes	109	57	52	1.07	0.73	1.56	0.725	

TABLE 3. End Point Analysis (total occurrence in each category, including recurrent events)

	Total	Eprosartan		Nitrendipine		IDR	95% CI	P	
		No.	ID	No.	ID				
Primary combined endpoint: cerebrovascular and cardiovascular events and noncardiovascular death	461	206	13.25	255	16.71	0.79	0.66	0.96	0.014
Fatal and nonfatal cardiovascular	178	77	4.95	101	6.62	0.75	0.55	1.02	0.061
Fatal and nonfatal cerebrovascular	236	102	6.56	134	8.78	0.75	0.58	0.97	0.026

Total patient years: eprosartan 1554.69; nitrendipine 1515.27.

ID indicates incidence density per 100 person years; IDR, $ID_{Eprosartan}/ID_{Nitrendipine}$; 95% CI, 95% CI of IDR.

Prévention II des AVC: pas de diminution des fonctions cognitives plus importante avec un des deux antihypertenseurs (sartan ou anticalcique)

MOSES

MMSE, Rankin Scale, Barthel Index

	Eprosartan	Nitrendipine
MMSE mean score	25.6	25.5
Modified Rankin Scale (score)	1.4	1.5
Barthel Index (score)	88.8	88.1

Effets des traitements sur la survenue du déclin cognitif ou des démences

Etude de prévention I et II HOPE: chez les patients à haut risque CV hypertendus ou non, les IEC / placebo réduisent le déclin cognitif de 41% chez les patients avec troubles cognitifs légers

Études	N	Traitement	Suivi (ans)	Bénéfices
SYST-EUR ⁽⁷⁾	2418	Ica ± IEC ± Diu	2	Réduction des démences de 50 % (0-76 %)
SYST-EUR 2 ⁽⁸⁾	2902	Ica ± IEC ± Diu	4	Réduction des démences de 55 % (24-73 %)
PROGRESS ⁽⁹⁾	6105	IEC ± Diu	4	Réduction des démences avec AVC récidivants de 34 % (3-55 %)
HOPE ⁽¹⁰⁾	9297	IEC	4,5	Réduction du déclin cognitif de 41 % (6-63 %)
SCOPE ⁽¹²⁾	4964	ARA 2 ± Diu	4	Réduction du déclin cognitif en cas de troubles cognitifs légers (p = 0,04)

Ica = inhibiteurs calciques, IEC = inhibiteurs de l'enzyme de conversion
Diu = diurétiques, ARA 2 = antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2

Traitement de l'HTA et démences chez le sujet très âgé: **HYVET** sous groupe

- 3.336 patients hypertendus (TA systolique 160-200 mm Hg et TA diastolique <110 mm Hg, âgés d'au moins 80 ans, sans signes de démence, avec un suivi de 2,2 années
- Traitement par indapamide (1,5mg) avec + ou – perindopril (2-4 mg), ou placebo
- La cible était pour une TA systolique à 150 mm HG et daistolique à 80 mm Hg; les fonctions cognitives étaient évaluées par le mini-mental test (MMSE)
- La démence était suspectée en cas de MMSE < à 24 points, ou une chute de 3 points en 1 an, confirmée par un diagnostic standard et un avis d'expert
- L'étude a été arrêtée en 2007, devant la éduction des AVC et de la mortalité
- La chute de TA observée: -15 mm Hg / -5,9 mm Hg $p = <0.0001$
- Les démences sont à 38% par année(groupe traité) / 33% par année (groupe placebo): HR 0.86

Le traitement par indapamine+/-perindopril de l'HTA du sujet > 80 ans diminue les démences de 14% (NS), mais arrêt de l'étude avant le terme

L'inclusion de Hyvet dans la méta-analyse retrouve une diminution significative des démences de – 13% HR 0.87 $p=0.0045$

Lancet Neurology 2008; 7:683-689

Apnées du sommeil et démences

- *L'endormissement diurne* ou les *désordres du sommeil augmentent le risque de démence*

Foley et al J Am Geriatr Soc 2001;49:1628-32

Honolulu – Asia Study of Dementia¹

- 2 346 hommes âgés de 71 à 93 ans
- 3 années de suivi
- avec des *endormissements diurnes ils installent deux fois plus de démence*

Foley et al. J Am Geriatr Soc 2001; 49:1628-32

San Diego Study

- *L'endormissement diurne est un risque de déclin cognitif*
- *Les apnées nocturnes et désaturations n'augmentent pas le risque*

Cohen-Zion et al. J Am Geriatr Soc 2001; 49:1622-7

Recommandations: HTA et démences

- *Chez l'hypertendu agé > à 70 ans, il est important de rechercher des troubles cognitifs même légers, car leur progression peut être ralentie*
 - * sous **IEC (HOPE)** pour les non hypertendus à Ht risque CV
 - * sous **IEC+diurétique (PROGRESS)** en prévention II d'un **AVC**, et sous **anticalcique (SYST-EUR)** en cas d'HTA systolique
 - De même en raison de leur intrication avec l'HTA, les événements CV et l'état cognitif, *il est bon de rechercher un endormissement diurne ou un SAS*
-
-

Recommandations: HTA et démences

- *L'intérêt des sartans semble très limité*, même si dans une seule étude critiquée (**MOSES**) de prévention II post AVC, un sartan (candesartan) est supérieur à un anticalcique (nitrendipine) pour réduire les AVC en comptant les récurrences
 - *Pour prévenir le déclin cognitif ou les démences en prévention primaire, il est plutôt recommandé d'utiliser les anticalciques (**SYST-EUR**) et /ou diurétiques (**Cache County** et **HYVET**)*
 - *L'étude (**HYVET**) permet de conforter l'indication des diurétiques et de démontrer rajoutée à la méta-analyse une réduction significative des démences par les anti-hypertenseurs chez l'hypertendu âgé > 80 ans*
 - *En prévention II (post AVC), dans le même but, l'association IEC + diurétique est recommandée (**PROGRESS**)*
-
-