

Mémoire de Maîtrise en médecine No 1967

Apport de la mesure de la pression artérielle centrale ambulatoire dans la caractérisation phénotypique de la démence de type Alzheimer

Etudiante

Amélie Heintze

Tuteur

Prof. Jean-François Démonet

Dpt des neurosciences cliniques, CHUV

Co-tuteurs

Dr Grégoire Würzner

Dpt de médecine, CHUV

Prof. Bernard Waeber

Dpt de médecine, CHUV

Expert

Prof. Christophe Büla

Dpt de médecine, CHUV

Lausanne, Janvier 2015

Remerciements

Mes sincères remerciements à :

Prof. Jean-François Démonet, Médecin Chef et Directeur du Centre Leenards de la mémoire (CLM) au CHUV, pour sa disponibilité et sa précieuse aide dans la réalisation de ce travail de maîtrise.

Dr. Grégoire Würzner, Chef de clinique du Service de Néphrologie et Hypertension du CHUV et Prof. Bernard Waeber, Division de Physiopathologie Clinique du CHUV, pour leurs utiles conseils dans le domaine de l'hypertension artérielle.

Mme Sylvie Tremblay, infirmière de recherche du Service de Néphrologie et Hypertension du CHUV, pour sa gentillesse et sa grande aide dans la prise des mesures tensionnelles chez les patients de la consultation d'hypertension.

Mme Marielle Girardin, secrétaire du Professeur Démonet, qui m'a accordé son temps pour toutes les diverses tâches administratives.

M. Daniel Damian, informaticien au CLM, qui m'a grandement facilité la recherche informatique des patients potentiels du CLM.

Table des matières

Remerciements	2
Table des matières	3
Introduction	4
Etat des connaissances :	4
But de l'étude :	7
Méthodologie.....	8
Type d'étude :	8
Sélection des sujets :	8
Matériel :	10
Déroulement de l'étude et investigations :.....	10
Patients du CLM :	10
Patients de la consultation ambulatoire d'HTA :.....	11
Découverte d'anomalies au cours du protocole.....	11
Analyse des données :.....	12
Statistique descriptive :	12
Statistique inférentielle :	12
Résultats	13
Population étudiée	13
Résultats tensionnels	15
Calcul de puissance	19
Discussion	20
Conclusion :	23
Références :.....	24

Introduction

Etat des connaissances :

Dans les pays développés, la prévalence des démences est de 5% chez les plus de 65ans et doublerait pour chaque tranche d'âge de 10 ans, ce qui représente en Suisse plus de 100'000 personnes touchées par la maladie (1). Avec le vieillissement de la population, le nombre de personnes atteintes de démence augmente chaque année, ce qui engendre notamment des coûts médico-sociaux importants et pose le problème de trouver rapidement des thérapies et mesures de prévention efficaces.

Les démences peuvent être catégorisées en plusieurs sous-types selon leur physiopathologie, signes cliniques et radiologiques. Les deux sous-types les plus fréquents sont la maladie d'Alzheimer, avec plus de la moitié des cas diagnostiqués, et la démence vasculaire (environ 20% des cas) (2). La maladie d'Alzheimer est caractérisée, d'une part, par le dépôt extra-neuronal et dans la paroi des vaisseaux de polymères fibrillaires composés de peptides amyloïde-bêta ($A\beta$) (celles-ci sont issues d'un mauvais clivage de la protéine précurseur amyloïde (Amyloid Precursor Protein, APP)) et, d'autre part, par une dégénérescence neurofibrillaire intra-neuronale et agrégation de protéines Tau, le tout menant à une dégénérescence des neurones (3). La démence vasculaire est quand à elle caractérisée par des troubles cognitifs associés à des lésions vasculaires cérébrales (3). Celles-ci peuvent se manifester de façon symptomatiques ou non et sont visibles grâce aux techniques d'imagerie (4). Bien que les accidents vasculaires cérébraux (AVC) symptomatiques soient très fréquents, il est encore plus commun de retrouver chez les personnes âgées des lésions vasculaires cérébrales cliniquement silencieuses, détectées par hasard lors d'un cliché radiologique. Ces lésions, bien que petites, sont également connues pour augmenter le risque de démence (4–6) et peuvent se manifester sous la forme d'infarctus lacunaires (petits infarctus de moins de 1cm³), de lésions de la substance blanche (LSB) ou encore de micro-hémorragies (Figure 1). Il est de nos jours reconnu que ces lésions sont causées par des pathologies des micro-vaisseaux, appelées Cerebral Small Vessel Disease (CSVD) (7). Plusieurs causes peuvent être à l'origine de ces CSVD : l'artériosclérose, les peptides $A\beta$ (causant l'angiopathie cérébrale amyloïde), certains gènes, l'inflammation ou encore la collagénose veineuse (7). Les deux premiers mécanismes seront détaillés plus loin. Les mécanismes

engendrant les infarctus lacunaires ou les LSB sont partiellement connus. Les infarctus lacunaires seraient le résultat de l'occlusion aiguë d'un micro-vaisseau avec nécrose complète de la partie ischémique. Les LSB seraient quand à eux plutôt la conséquence d'infarctus incomplets dus à une diminution de la lumière microvasculaire qui engendrerait une hypoperfusion chronique de la substance blanche et une perte sélective de certaines cellules, comme les oligodendrocytes (7,8).

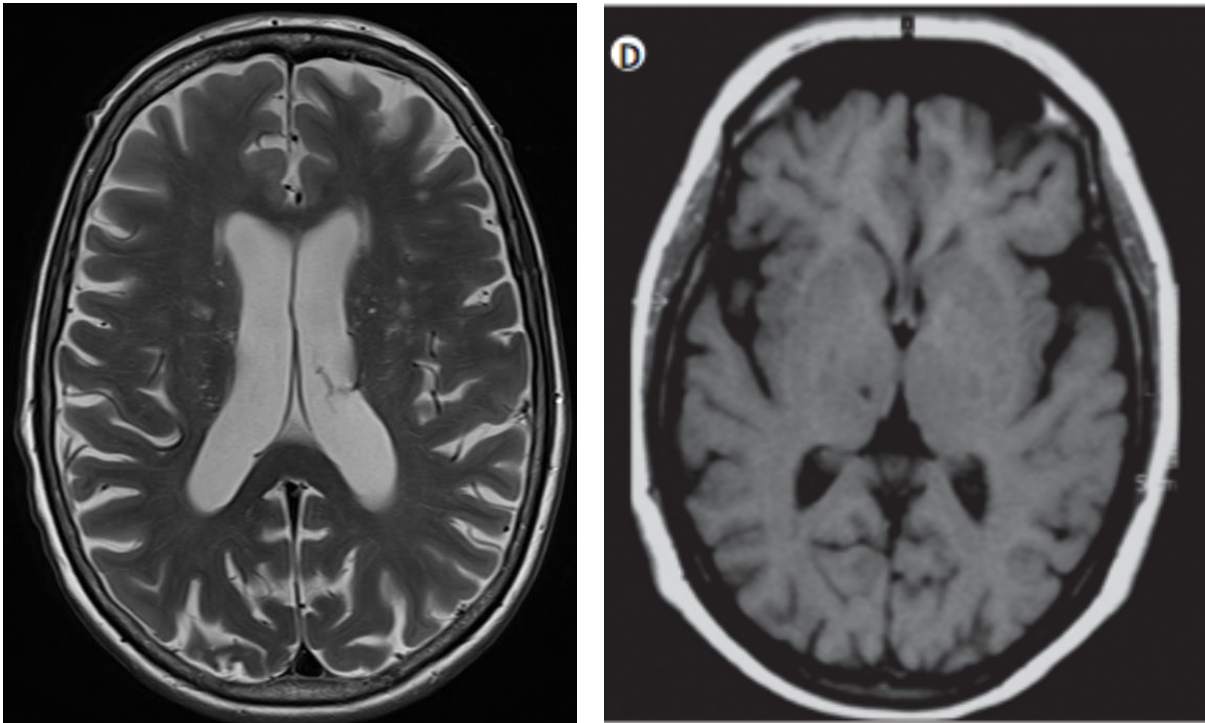


Figure 1 : Images IRM de lésions cérébrales

A gauche, image en mode T2 d'une patiente incluse dans l'étude avec hyperintensités sous-corticales et périventriculaires correspondant à des lésions de la substance blanche.

A droite, image en mode T1 d'un infarctus lacunaire localisé dans le thalamus droit (hypointensité) (7)

Bien que la MA et les démences vasculaires aient été jusqu'ici considérées comme ayant des physiopathologies bien distinctes, il est aujourd'hui reconnu que les deux maladies partagent des mécanismes communs (3,9). En effet, la MA, longtemps considérée comme une maladie purement neuro-dégénérative, peut également avoir une composante vasculaire ou peut être aggravée par des lésions cérébro-vasculaires (9,10). Certaines études montrent que les personnes ayant eu un infarctus cérébral ont un risque plus élevé d'avoir une manifestation clinique de la MA (4). Ceci pourrait être expliqué par le fait que l'ischémie cérébrale augmenterait l'expression de l'APP, précurseur de l'A β , ce qui aggraverait la pathologie d'une MA infra-clinique (9). De plus, l'A β

déposé dans les parois vasculaires perturberait l'autorégulation du flux sanguin cérébral et diminuerait la réponse musculaire lisse des vaisseaux aux vasodilatateurs, engendrant à son tour des lésions ischémiques (3,9).

Il est connu que l'hypertension artérielle (HTA) est un facteur de risque pour certaines démences (11), en particulier pour les démences vasculaires (4) et la MA (3,10). En effet, des études ont remarqué qu'une HTA est souvent associée à un plus grand nombre de lésions cérébrales (12–17) et à un plus grand risque de démences (3,12,15,18,19), mais les mécanismes précis ne sont pas encore connus.

La mesure de la pression artérielle sur 24h aurait une meilleure valeur prédictive sur les maladies cardiovasculaires que les mesures effectuées habituellement en clinique car elle permet d'apprécier les variations de la tension au cours de la journée et en particulier la nuit (20–22). En effet, dans des conditions physiologiques, la pression sanguine varie selon un rythme circadien avec une réduction de 10 à 20% durant la nuit et une augmentation rapide au moment du réveil. Une perturbation de ce rythme circadien, comme une altération de la baisse de pression nocturne ou un trop grande variabilité, augmenterait le risque d'événements cardiovasculaires. Les altérations de la baisse de pression nocturne peuvent comprendre : une diminution de moins de 10% de la pression artérielle nocturne (non-dipping), une augmentation de la pression nocturne (reverse dipping) ou une diminution exagérée de plus de 20% (extreme dipping) (23). Selon certaines études, ces altérations augmenteraient le risque d'événements cardiovasculaires (AVC, LSB), de troubles cognitifs et de démences (3,20,21,23). Une tension systolique nocturne trop élevée (20,21,24,25) ou une trop grande variabilité de la tension augmenteraient également ces risques (3).

La pression artérielle centrale, mesurée au niveau de l'aorte, serait un marqueur hémodynamique plus représentatif des lésions cérébrales que la pression périphérique usuellement mesurée, car le cerveau y est directement exposé (26–28). Dans les conditions normales, la pression centrale systolique est inférieure à la pression périphérique d'environ 10-15 mmHg (27,29). Dans certaines conditions pathologiques comme l'artériosclérose, phénomène lié à l'âge et accéléré en cas d'hypertension (30), il se peut que seul cette pression centrale systolique augmente, diminuant donc la différence de pression entre l'aorte et la périphérie, ce qui expose le cerveau à de trop grands flux énergétiques pouvant être délétères aux vaisseaux cérébraux et qui ne sont pas détectables avec les mesures de tension périphériques habituelles (27). De plus, les variations de

la pression centrale au cours d'une journée ont été jusqu'à présent très peu étudiées. Une étude a pu mesurer simultanément la pression centrale et périphérique dans un groupe de patients hypertendus et a pu mettre en évidence une diminution moindre de la pression nocturne centrale par rapport à la pression nocturne périphérique. Il reste encore à savoir si cette différence de pression nocturne est physiologique ou si elle pourrait contribuer à une augmentation du risque de développer des troubles cognitifs (28).

But de l'étude :

Cette étude a pour but de quantifier l'apport de la mesure de la pression artérielle centrale ambulatoire dans la caractérisation des patients avec une démence de type Alzheimer.

L'objectif principal est de déterminer la taille de la différence de pression artérielle centrale et son écart-type entre les patients hypertendus avec ou sans démence de type Alzheimer afin de pouvoir calculer le nombre de patients nécessaire pour montrer une différence significative.

Dans cette étude, nous allons tester l'hypothèse que la pression artérielle centrale (moyenne, systolique et diastolique) est plus élevée chez les patients atteints de troubles cognitifs et/ou qu'ils présentent des perturbations du rythme circadien plus marquées, notamment pour les valeurs durant le sommeil, (non-dipping, reverse dipping, extreme dipping).

Méthodologie

Type d'étude :

Il s'agit d'une étude clinique préliminaire prospective, dans laquelle nous avons comparé la pression artérielle centrale d'un groupe de patients hypertendus avec troubles cognitifs et d'un groupe de patients hypertendus sans troubles cognitifs.

Sélection des sujets :

Pour cette étude, nous avons sélectionné des patients entre 65 et 85 ans ayant une hypertension artérielle traitée depuis au moins trois mois.

Les patients hypertendus et avec troubles cognitifs (Groupe « CLM ») ont été recrutés au Centre Leenaards de la Mémoire (CLM) au CHUV. Afin de sélectionner des patients, nous avons tout d'abord effectué une recherche informatique de tous les rapports cliniques sur Soarian contenant les mots clés « Alzheimer » et « hypertension », ce qui nous a donné un résultat de 351 patients potentiels. De ces patients, nous avons inclus ceux ayant un diagnostic de démence de type Alzheimer ou de troubles cognitifs légers (Mild Cognitive Impairment, MCI) avec un score CDR (Clinical Dementia Rating) égal à 0.5 ou 1. Après exclusion des patients ayant un antécédent de trauma crânien ou événement neurologique majeur, une arythmie cardiaque (31), une absence de contrôle médicamenteux de l'hypertension, un CDR > 1 ou un score MMS ≤ 18, nous avons pu contacter 39 personnes au moyen d'une notice d'information envoyée par courrier, puis une semaine plus tard par téléphone. Lors de l'appel téléphonique, en raison des troubles cognitifs des personnes, nous avons préféré si possible contacter en

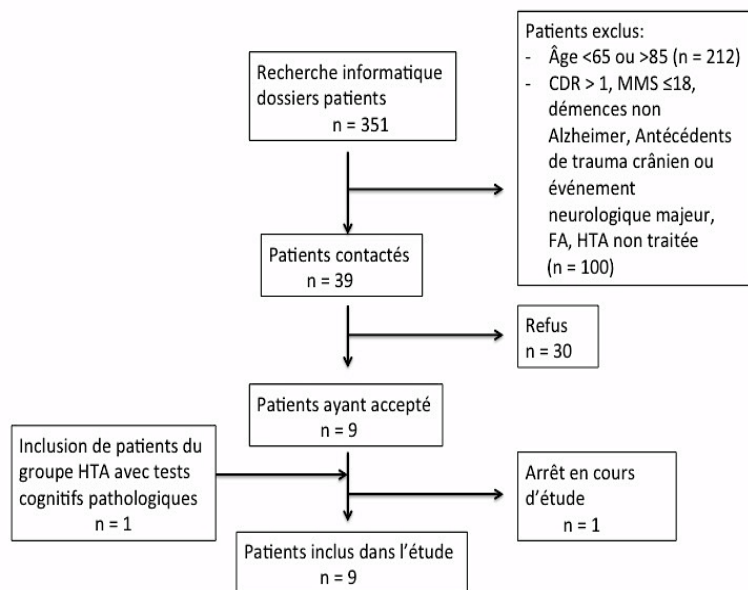


Figure 2 : Schéma d'inclusion des patients du groupe CLM

premier lieu un membre de la famille ayant accompagné le/la patient(e) lors des consultations au CLM. Sur les 39 sujets, seuls 9 ont accepté de participer à l'étude. Les raisons principales de refus étant : un désintérêt à participer à une quelconque étude, une situation actuelle trop compliquée en raison d'autres problèmes de santé ou une procédure trop compliquée pour des patients avec troubles cognitifs (porter un brassard durant 24h). Finalement, sur les 9 personnes incluses, une seule a arrêté l'étude en cours, ne supportant pas de porter le brassard durant 24 heures.

Les patients hypertendus sans troubles cognitifs (Groupe « HTA ») ont été recrutés à la consultation ambulatoire d'hypertension du CHUV. Les patients entre 65 et 85 ans ont été directement informés de l'étude par l'infirmière de recherche du Service de Néphrologie et Hypertension lors d'un rendez-vous prévu dans le cadre de la consultation d'hypertension. Au total, 16 patients ont eu des mesures ambulatoires de la pression centrale (effectués dans le cadre de leur prise en charge médicale), mais seuls 11 patients étaient intéressés à participer à l'étude. Ces derniers ont reçu une feuille d'information et ont été contactés une semaine plus tard par téléphone. 7 patients ont accepté de fixer un rendez-vous, dont 3 ont dû être exclus par la suite : 1 patient présentait en réalité une hypertension blouse blanche, 1 patient se plaignait de troubles

cognitifs et 1 patiente avait des tests cognitifs pathologiques lors de la consultation. Cette dernière a été incluse dans le groupe CLM. Etant donné le peu de patients ayant effectué les tests cognitifs, nous avons décidé a posteriori de récolter également les données tensionnelles des autres patients ayant porté l'appareil Mobil-O-Graph, en supposant qu'ils n'aient pas de troubles cognitifs. Le nombre total de patients HTA inclus est donc de n=13.

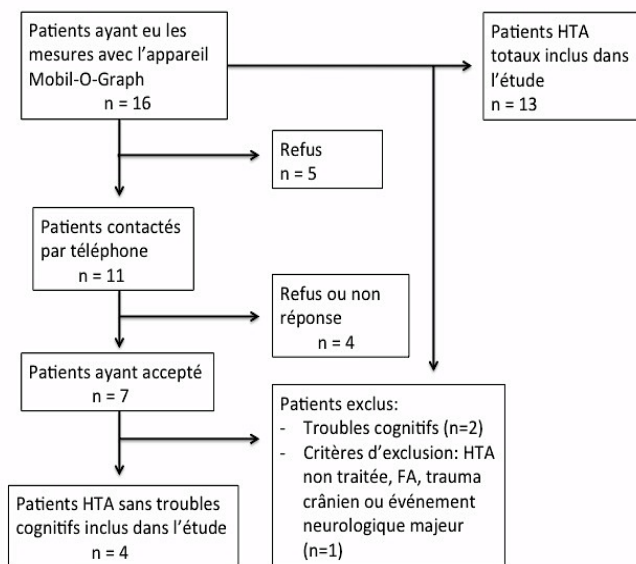


Figure 3 : Schéma d'inclusion des patients du groupe HTA

Matériel :

Pour cette recherche, un appareil de mesure de la tension artérielle sur 24h en ambulatoire Mobil-O-Graph a été utilisé. Celui-ci est muni d'une manchette placée au niveau du bras et utilise la méthode de mesure oscillométrique. Il permet non seulement une mesure simultanée de la pression périphérique brachiale et de son onde de pouls, mais aussi de la pression artérielle moyenne. Les valeurs de la pression aortique sont automatiquement calculées à partir de l'onde de pouls. L'appareil a été validé selon les recommandations de la BHS (British Hypertension Society) et de la ESH (European Society of Hypertension) (31,32).



Déroulement de l'étude et investigations :

Patients du CLM :

Les patients ayant accepté de participer à l'étude et ayant signé la feuille de consentement ont été vus lors d'une unique visite au CLM durant laquelle l'appareil de tension a été posé. L'appareil a été porté durant 24 heures et rendu le lendemain de la visite, par eux-mêmes ou un tiers.

Les données suivantes ont été récoltées à partir des dossiers médicaux des patients pour l'analyse statistique :

- Variables démographiques : âge, sexe, poids, taille, niveau socio-culturel (défini selon le nombre d'années de scolarisation)
- Facteurs de risque cardio-vasculaires : diabète, tabac, BMI
- Présence de comorbidités
- Présence de traitements (HTA et autres)
- Scores cognitifs :
 - Questionnaire de plainte cognitive (QPC)
 - Activités de la Vie Quotidienne (AVQ) intermédiaires
 - Echelle d'anxiété et de dépression HAD
 - L'Echelle Clinical Dementia Rating (CDR), mesurant la sévérité de la démence
 - Mini Mental State Examination (MMSE)

Patients de la consultation ambulatoire d'HTA :

L'appareil Mobil-O-Graph a été posé à tous les patients entre 65 et 85 ans ayant besoin d'une mesure de la tension artérielle sur 24 heures dans le cadre de la consultation d'hypertension. Les patients ayant accepté de participer à l'étude et signé la feuille de consentement ont été revus pour remplir les questionnaires et effectuer les tests cognitifs ci-dessous, afin d'évaluer la présence ou non de troubles cognitifs :

- Questionnaire de Plainte Cognitive (QPC)
- AVQ intermédiaires
- Echelle d'anxiété et de dépression HAD
- Le Test de mémoire des 5 mots de Dubois
- Le Test de l'horloge

Les sujets ayant un score au Test de mémoire des 5 mots de Dubois <10 ou un score au Test de l'horloge <8 ont été exclus du Groupe HTA.

Les variables démographiques, les facteurs de risque cardiovasculaires, la présence de comorbidités et la présence de traitements ont également été récoltés à partir des dossiers médicaux des patients pour l'analyse statistique.

Découverte d'anomalies au cours du protocole

Au cours de l'étude, des tests cognitifs pathologiques ont été trouvés chez un sujet du Groupe HTA. Celui-ci en a été informé, ainsi que son médecin traitant (avec son accord), afin de lui permettre de bénéficier d'une prise en charge adéquate.

Aucune anomalie telle que des valeurs tensionnelles plus sévères que ce qui était connu n'a été découverte dans le Groupe CLM.

Analyse des données :

Statistique descriptive :

Pour chaque groupe, les moyennes et écart type des tensions artérielles périphériques systoliques (TASp), diastoliques (TADp) et moyennes (TAMp), ainsi que des tensions centrales systoliques (TASc) et diastoliques (TADc) ont été calculés à partir des données récoltées par l'appareil de tension. La différence entre les pressions périphériques et centrales (PAP-PAC) au niveau systolique (PAP-PACs) ou diastolique (PAP-PACd) a ensuite été calculée pour chaque patient, puis la moyenne et l'écart type de cette différence.

Le pourcentage de diminution de la pression artérielle nocturne par rapport à la pression diurne, appelé « dipping status », a été mesuré par l'appareil pour la pression périphérique. Afin de pouvoir déterminer le dipping status central des patients, ce pourcentage a été calculé à partir des pressions diurnes (j) et nocturnes (n) centrales à l'aide du calcul suivant : $(100 - (TAn/TAj) * 100)$.

Après avoir obtenu les résultats précédents, nous avons ajouté dans notre analyse les valeurs de la vitesse d'onde de pouls (VOP), c'est-à-dire la vitesse de propagation de l'onde entre l'aorte et la périphérie, afin d'aider l'interprétation des résultats des tensions artérielles. En effet, la VOP est utilisée comme marqueur de l'artériosclérose car elle augmente en présence de cette dernière. Une élévation de la TA systolique centrale (donc une diminution de la PAP-PAC) devrait donc être corrélée à une augmentation de la VOP.

Statistique inférentielle :

En raison du caractère préliminaire de l'étude et du faible nombre de patients y ayant participé, nous n'avons pas procédé à une analyse inférentielle. Nous avons par contre effectué un calcul de puissance afin de déterminer le nombre de patients nécessaires pour mettre en évidence une différence significative entre les groupes CLM et HTA lors d'une prochaine étude.

Résultats

Population étudiée

Les caractéristiques démographiques, la sévérité de l'hypertension, la présence de facteurs de risque cardiovasculaires, les comorbidités et traitements, ainsi que les résultats des scores cognitifs sont présentés dans les **Tableaux 1** et **2**. Dans le groupe HTA, nous avons présenté d'une part les résultats des 13 patients inclus dans l'étude (ceux ayant ou n'ayant pas effectué les tests cognitifs confondus ; groupe HTA) et d'autre part uniquement les résultats des patients ayant des tests cognitifs non pathologiques (HTA*). Nous pouvons remarquer que la moyenne d'âge est plus élevée dans le groupe CLM (76.11 vs. 69.38 pour le groupe HTA et 68.75 pour HTA*) avec un niveau socio-culturel plus bas (10.11 ans vs. 14.5 ans pour HTA*). La proportion d'hommes est plus faible dans le groupe CLM (56%, 62% et 100% d'hommes dans les groupes CLM, HTA et HTA*, respectivement). Concernant les facteurs de risque cardiovasculaires, il y a une tendance plus marquée dans le groupe HTA de fumer, d'avoir du diabète ou un BMI élevé. La présence de comorbidités ou de traitements est plus ou moins similaire entre les groupes. La majorité des patients ont une tension de <150/100 mmHg, avec chaque fois 1 patient du groupe CLM ou HTA ayant une hypertension sévère.

Variable	Groupe CLM	Groupe HTA	Groupe HTA*(sans tr cog)
Âge (année)	76.11 ± 5.88	69.38 ± 3.50	68.75 ± 0.96
Sexe masculin (%)	56	62	100
Poids (kg)	69.89 ± 10.64	90.31 ± 23.89	101.5 ± 17.92
Taille (m)	1.65 ± 0.08	15.33 ± 49.18	1.76 ± 0.07
BMI (kg/m2)	25.72 ± 4.40	28.54 ± 10.48	32.71 ± 4.85
Nb année scolarisation	10.11 ± 3.30	-	14.5 ± 3.87
FRCV			
Diabète (%)	33	50	75
Tabac (%)	0	38	25
Co-morbidités (%)	89	92	100
Traitements			
HTA (%)	100	100	100
Autres (%)	89	92	100
Stade HTA			
<150/100mmHg (%)	89	92	100
>150/100mmHg (%)	11	8	0
Scores cognitifs			
QPC pathologique (%)	66	-	0
HAD pathologique (%)	25	-	0
IADL pathologique (%)	33	-	0
5mots Dubois patho. (%)	100	-	0
Test Horloge patho. (%)	62	-	0
MMS	24.25 ± 3.85	-	-

Tableau 1 : Caractéristiques des patients des groupes CLM, HTA et HTA*.

Patients	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Score MMS	26	27	21	20	24	28	29	19	-
Score CDR	0.5	1	1	1	1	0.5	0.5	1	-

Tableau 2 : Scores MMS et CDR des patients du CLM (n=9)

Résultats tensionnels

Variable	Groupe CLM	Groupe HTA	Groupe HTA*
Pression artérielle 24h (mmHg)			
Périphérique			
Systolique	128.7 ± 13.6	130.9 ± 15.7	127.5 ± 10.6
Diastolique	74.4 ± 5.8	77.4 ± 9.5	75.5 ± 8.5
Moyenne	99.3 ± 8.5	102.1 ± 10.9	99.3 ± 8.5
Centrale			
Systolique	119.9 ± 15.4	124.1 ± 15.8	125.5 ± 15.9
Diastolique	78.8 ± 8.1	80.8 ± 11.1	80.8 ± 13.1
Pression artérielle diurne (mmHg)			
Périphérique			
Systolique	129.7 ± 15.4	132.4 ± 15.9	128.8 ± 11.1
Diastolique	76.4 ± 8.2	79.9 ± 10.6	77.5 ± 8.5
Moyenne	100.8 ± 10.9	103.9 ± 11.5	100.8 ± 8.5
Centrale			
Systolique	120.6 ± 15.9	125.1 ± 15.9	125.0 ± 16.7
Diastolique	80.0 ± 8.6	82.7 ± 10.9	81.5 ± 12.9
Pression artérielle nocturne (mmHg)			
Périphérique			
Systolique	127.3 ± 14.9	128.2 ± 19.1	125.5 ± 10.5
Diastolique	71.7 ± 5.1	72.8 ± 9.6	72.3 ± 9.1
Moyenne	96.9 ± 8.3	98.3 ± 12.8	96.8 ± 9.3
Centrale			
Systolique	113.8 ± 11.9	117.7 ± 20.0	119.7 ± 8.4
Diastolique	73.8 ± 4.4	70.8 ± 10.7	74.3 ± 12.7
Différence PAP-PAC (mmHg)			
24h			
Systolique	8.8 ± 7.5	6.8 ± 5.5	2.0 ± 5.6
Diastolique	-4.3 ± 3.9	-3.4 ± 3.1	-5.3 ± 4.7
Diurne			
Systolique	9.1 ± 4.9	7.3 ± 7.1	3.8 ± 5.7
Diastolique	-3.6 ± 3.4	-2.9 ± 3.2	-4.0 ± 4.4
Nocturne			
Systolique	12.6 ± 7.2	8.3 ± 9.6	2.3 ± 9.1
Diastolique	-2.5 ± 4.5	-0.3 ± 4.8	-3.7 ± 3.1
Dipping status (%)			
Périphérique			
Systolique	1.3 ± 10.3	3.3 ± 7.7	2.3 ± 3.5
Diastolique	5.2 ± 11.0	8.6 ± 6.3	7.0 ± 3.5
Central			
Systolique	1.8 ± 10.5	4.1 ± 12.0	-2.0 ± 8.4
Diastolique	4.5 ± 9.6	11.8 ± 9.9	6.8 ± 2.1
Vitesse d'onde de pouls, VOP (m/s)			
24h			
	11.4 ± 1.4	10.8 ± 2.1	10.2 ± 0.6
Diurne			
	11.4 ± 1.4	10.8 ± 2.2	10.2 ± 0.6
Nocturne			
	11.1 ± 1.2	10.6 ± 2.2	10.0 ± 0.5

Tableau 3 : Moyennes et écarts types des pressions périphériques et centrales, des différences de pression disto-proximales (PAP-PAC), dipping status et VOP des groupes CLM, HTA et HTA*.

Les résultats des tensions artérielles sont résumés sous forme de moyenne et écart type dans le

Tableau 3.

Au niveau périphérique, on peut observer que les pressions systoliques, diastoliques et moyennes sont similaires entre les différents groupes, avec une tendance de pressions plus élevées dans le groupe HTA (**Figure 4**).

Au niveau central, les différences de pression sont légèrement plus marquées, avec des tensions systoliques et diastoliques plus élevées dans les groupes HTA et HTA*, à l'exception de la pression diastolique nocturne (**Figure 5**). A noter que tous les groupes présentent une hypertension artérielle nocturne, que ce soit au niveau périphérique (>120/70) ou central (>110/70).

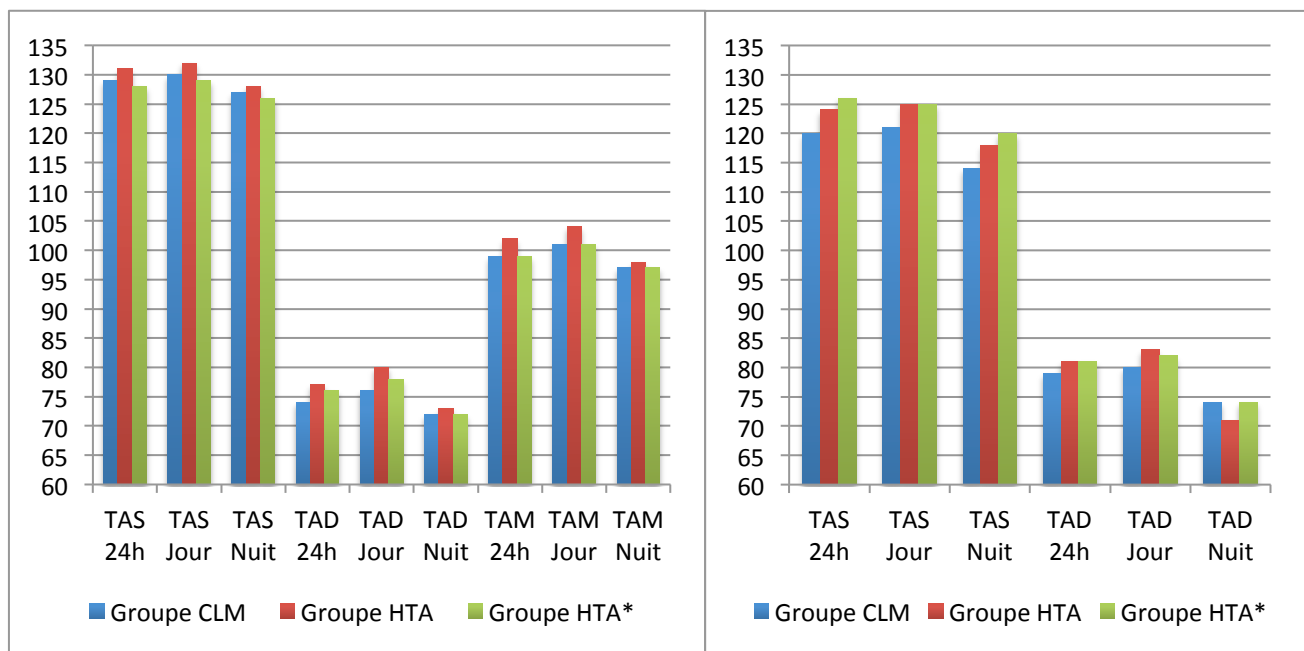


Figure 4 : Comparaison des tensions artérielles systoliques (TAS), diastoliques (TAD) et moyennes (TAM) périphériques.

Figure 5 : Comparaison des tensions artérielles systoliques (TAS) et diastoliques (TAD) centrales.

Concernant les différences de pression entre la périphérie et l'aorte, nous pouvons tout d'abord constater une baisse de la pression centrale systolique par rapport à la périphérie, mais une hausse de la pression diastolique (**Figure 6**). A l'exception de la TAS nocturne du groupe CLM, les pressions systoliques des trois groupes diminuent de manière insuffisante (les valeurs normales se situant autour de -10 à -15 mmHg), en particulier dans les groupes HTA et HTA*. Les différences de pression diastolique sont plus ou moins similaires entre les groupes.

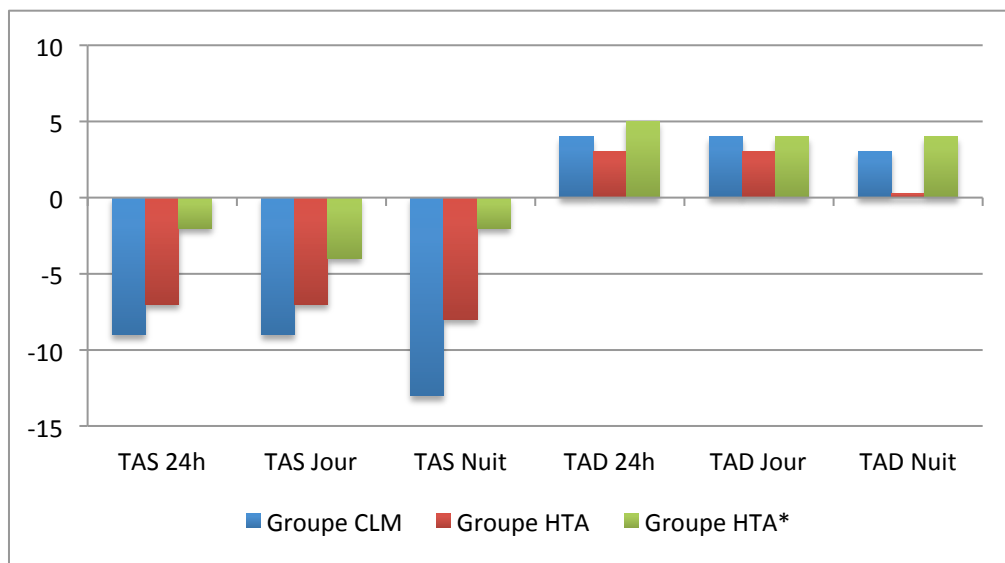


Figure 6: PAP-PAC pour les valeurs systoliques et diastoliques. Les valeurs négatives indiquent une diminution de la pression centrale par rapport à la périphérie et vice-versa.

Le pourcentage de diminution de la pression artérielle entre la journée et la nuit (dipping status) se situe, dans les valeurs normales, entre 10 et 20%. Dans cette étude, tous les groupes ont des valeurs moyennes pathologiques, inférieures à 10% (non-dipping), à l'exception de la TADc du groupe HTA (**Figures 7 et 8**). Nous pouvons néanmoins constater que le groupe HTA, comparé au groupe CLM, a une diminution plus importante de la tension artérielle, que ce soit en périphérie ou au niveau de l'aorte, ce qui concorderait avec notre hypothèse que les patients atteints de troubles cognitifs ont une perturbation du rythme circadien plus importante. Cette différence est d'autant plus marquée pour la TADc. Le groupe HTA* suit également la même tendance, à l'exception de la TAsC, qui augmente durant la nuit (reverse dipping).

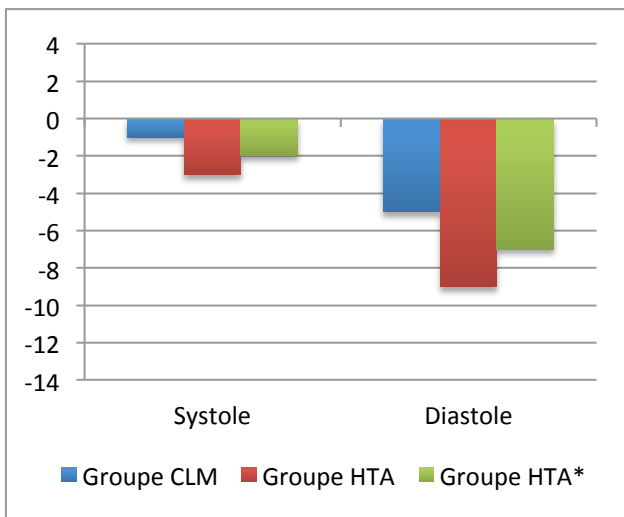


Figure 7 : Dipping status périphérique¹

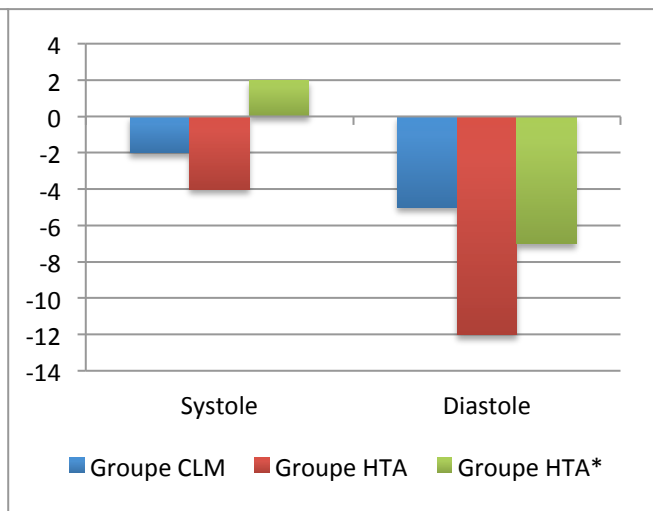


Figure 8 : Dipping status central¹

¹Les valeurs négatives indiquent une diminution de la pression nocturne, les valeurs positives une augmentation.

Pour finir, la VOP diurne et nocturne est plus élevée dans le groupe CLM que les groupes HTA et HTA* (11.4 vs. 10.8 et 10.2 m/s), mais elle présente une légère diminution nocturne dans les trois groupes.

Calcul de puissance

La taille de l'échantillon nécessaire pour montrer une différence significative entre les groupes CLM et HTA dépend du paramètre étudié : TA centrale nocturne (n = 562), PAP-PAC systolique nocturne (n = 126), dipping status périphérique (n = 653) et dipping status central (n = 758). Nous pouvons donc conclure que pour une étude plus étendue, un minimum de 758 patients devra être recruté.

Discussion

En raison du nombre limité de patients ayant participé à l'étude et des résultats très serrés entre les groupes, il est difficile d'en tirer à ce stade des conclusions. De plus, les résultats entre les groupes HTA et HTA* sont parfois divergents entre eux par rapport au groupe CLM, ce qui rend également difficile l'interprétation des résultats. En effet, les résultats du groupe HTA* à effectif très faible sont facilement influençables par des valeurs extrêmes, tandis que le groupe HTA pourrait potentiellement contenir des patients ayant des troubles cognitifs et qui fausseraient les résultats.

Nous pouvons néanmoins relever certaines tendances qui se dégagent de cette étude. Premièrement, le groupe CLM tend à avoir des tensions artérielles périphériques et centrales plus basses que le groupe HTA, résultat contraire à notre hypothèse de base. Ceci pourrait potentiellement être expliqué par le fait que la population de patients hypertendus pris en charge à la consultation spécialisée du CHUV possède probablement une proportion plus élevée d'hypertensions compliquées ou résistante aux médicaments, haussant ainsi la moyenne tensionnelle. De plus, le groupe HTA présente une proportion plus élevée de FRCV pouvant également influencer la TA.

Deuxièmement, une hypertension artérielle nocturne est bel et bien observée, mais elle est présente dans tous les groupes et non uniquement dans le groupe CLM. Etant donné qu'il est connu que l'hypertension artérielle nocturne est un facteur de risque pour les troubles cognitifs (3,20,21), la question se pose si la différence d'état cognitif entre les groupes HTA et CLM n'est pas principalement due à la différence d'âge (la moyenne d'âge du groupe HTA étant plus basse), auquel cas il serait intéressant de pouvoir suivre les patients du groupe HTA afin d'observer s'ils développent également par la suite des troubles cognitifs.

Troisièmement, la différence de pression artérielle systolique disto-proximale (PAP-PACs) est diminuée dans tous les groupes, mais de manière plus marquée dans les groupes HTA et HTA*. Une des explications possibles serait que le groupe HTA présenterait une artériosclérose plus avancée, en raison des valeurs tensionnelles et de la proportion de FRCV plus élevées que le groupe CLM (33), expliquant ce résultat. Malheureusement, cette hypothèse ne concorde pas avec les valeurs de la VOP obtenues car celle-ci est plus élevée dans le groupe CLM que HTA et HTA*.

Finalement, la diminution nocturne de la pression artérielle est perturbée de manière générale dans les trois groupes, surtout au niveau systolique, mais de manière plus importante dans le groupe CLM. Ce résultat concorde avec le fait que le « non-dipping » status serait associé à une diminution de l'état cognitif (3,20,21). Etant donné que la population hypertendue de notre étude présente également une perturbation du rythme circadien, mais sans troubles cognitifs, il serait intéressant de savoir si ce non-dipping est un facteur de risque pour les troubles cognitifs ou s'il est plutôt engendré par ceux-ci (et serait donc un marqueur précoce pour détecter les troubles cognitifs infra-cliniques).

Cette étude a l'avantage d'explorer un domaine de recherche encore peu étudié en neurologie, à savoir la pression artérielle centrale en ambulatoire comme marqueur hémodynamique pour les troubles cognitifs. De plus, il est possible, grâce à l'appareil Mobil-O-Graph d'avoir accès à toutes sortes de données simultanément, en plus des tensions artérielles et dipping status, comme la pression différentielle ou « l'augmentation index » qui sont deux marqueurs hémodynamiques non abordés dans ce travail. Ces multiples données permettent d'avoir une image d'ensemble de l'état vasculaire de chaque patient.

Malgré ces avantages, certaines limitations peuvent être mises en évidence dans cette étude. Tout d'abord, comme mentionné plus haut, les patients ont été sélectionnés exclusivement au CHUV, ce qui pourrait engendrer un biais de sélection avec des valeurs tensionnelles potentiellement plus élevées dans le groupe HTA. Il serait donc intéressant de pouvoir inclure des patients consultant ailleurs, par exemple chez les médecins généralistes, afin d'avoir un échantillon de population plus variée. De plus, le nombre de refus à participer à l'étude, en particulier dans le groupe Alzheimer, n'a pas permis d'effectuer un appariement entre les deux groupes en fonction des variables démographiques et autres facteurs confondants. Le recrutement d'un plus grand nombre de patients, notamment dans d'autres centres similaires au CLM pour le groupe atteint de troubles cognitifs, où la concentration de patients atteints de la maladie d'Alzheimer est élevée, serait un moyen de pouvoir mieux appairer les sujets des deux groupes. Durant la sélection des sujets, une des difficultés majeures a été d'exclure le mieux possible tous les troubles cognitifs d'origine non Alzheimer. Dans cette étude, nous avons inclus tous les patients ayant des troubles cognitifs avec composante dégénérative de type Alzheimer, comprenant également des tableaux mixtes de type Alzheimer et vasculaire. Il se trouve que deux de nos patients, que nous avons quand même inclus en raison du petit nombre de patients recrutés, ont un antécédent d'AVC. Bien que ces AVC aient

été mineurs, il serait peut-être préférable de stratifier, dans une future étude plus large, les groupes en fonction de ce facteur, de sorte que soient comparés des groupes de patients porteurs et non porteurs d'antécédents et lésions cérébro-vasculaires séquellaires. En effet, s'il est évidemment souhaitable d'étudier des patients porteurs de lésions purement dégénératives, la réalité clinique est qu'un grand nombre de patients âgés porteurs de troubles cognitifs d'origine au moins partiellement dégénérative sont aussi porteurs de lésions cérébro-vasculaires en général de petite taille mais multiples. Une perspective d'évolution de cette recherche sera d'explorer systématiquement par IRM les lésions cérébrales pour quantifier aussi bien l'atrophie du cortex (composante neuro-dégénérative) que la charge de lésions vasculaires chroniques (composante cérébro-vasculaire) pour explorer les rapports respectifs que ces anomalies pourraient entretenir avec l'hypertension artérielle, notamment sa composante centrale.

Conclusion :

Dans cette étude préliminaire, nous avons pu déterminer que le nombre de patients nécessaires pour avoir un résultat significatif est de $n = 758$, dans le cas où tous les paramètres analysés dans cette étude (ou au minimum le dipping status central) sont repris. Au-delà de l'inclusion d'un plus grand nombre de sujets, qui permettrait un meilleur appariement et une diminution du hasard de l'échantillonnage, et de la stratification en fonction des lésions radiologiques mentionnées plus haut, il serait intéressant de pouvoir prendre en compte d'autres variables hémodynamiques, mesurables avec l'appareil Mobil-O-Graph et ayant potentiellement un impact sur l'état cognitif, comme par exemple la variabilité de la tension artérielle (3), la pression différentielle (27,34) et la vitesse d'onde de pouls (4,35,36). Le type de médicament antihypertenseur que prennent les patients serait également intéressant à investiguer car il existerait des différences dans la réduction de l'apparition des troubles cognitifs en fonction de la classe du médicament (3,37). Reste à savoir si ces différences ont un rapport ou pas avec une diminution de la tension artérielle centrale. En conclusion, une nouvelle étude plus poussée est donc indispensable pour pouvoir répondre aux hypothèses formulées plus haut, ainsi qu'aux nombreuses questions qui émergent de ces premiers résultats.

Références :

1. Vieillissement et augmentation de la prévalence des démences | Interpharma [Internet]. [cité 6 juill 2014]. Disponible sur: <http://www.interpharma.ch/fr/faits-et-statistiques/2567-vieillissement-et-augmentation-de-la-prevalence-des-demences>
2. Formes et causes des démences - Association Alzheimer Suisse [Internet]. [cité 6 juill 2014]. Disponible sur: <http://www.alz.ch/index.php/formes-et-causes-des-demences.html>
3. Nagai M, Hoshida S, Kario K. Hypertension and Dementia. *Am J Hypertens*. 2 janv 2010;23(2):116-24.
4. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, DeCarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 9 janv 2011;42(9):2672-713.
5. Debette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 1 janv 2010 [cité 10 août 2013];341. Disponible sur: <http://www.bmj.com/content/341/bmj.c3666.abstract>
6. Maillard P, Carmichael O, Fletcher E, Reed B, Mungas D, DeCarli C. Coevolution of white matter hyperintensities and cognition in the elderly. *Neurology*. 31 juill 2012;79(5):442-8.
7. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. juill 2010;9(7):689-701.
8. Pantoni L, Garcia JH. Pathogenesis of Leukoaraiosis A Review. *Stroke*. 3 janv 1997;28(3):652-9.
9. Iadecola C, Gorelick PB. Converging Pathogenic Mechanisms in Vascular and Neurodegenerative Dementia. *Stroke*. 2 janv 2003;34(2):335-7.
10. Heijer T den, Launer LJ, Prins ND, Dijk EJ van, Vermeer SE, Hofman A, et al. Association between blood pressure, white matter lesions, and atrophy of the medial temporal lobe. *Neurology*. 25 janv 2005;64(2):263-7.
11. Peila R, White LR, Masaki K, Petrovitch H, Launer LJ. Reducing the Risk of Dementia Efficacy of Long-Term Treatment of Hypertension. *Stroke*. 5 janv 2006;37(5):1165-70.

12. Swan GE, DeCarli C, Miller BL, Reed T, Wolf PA, Jack LM, et al. Association of midlife blood pressure to late-life cognitive decline and brain morphology. *Neurology*. 10 janv 1998;51(4):986-93.
13. Leeuw F-E de, Groot JC de, Oudkerk M, Wittelman JCM, Hofman A, Gijn J van, et al. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain*. 3 janv 2002;125(4):765-72.
14. Dijk EJ van, Breteler MMB, Schmidt R, Berger K, Nilsson L-G, Oudkerk M, et al. The Association Between Blood Pressure, Hypertension, and Cerebral White Matter Lesions Cardiovascular Determinants of Dementia Study. *Hypertension*. 11 janv 2004;44(5):625-30.
15. Debette S, Seshadri S, Beiser A, Au R, Himali JJ, Palumbo C, et al. Midlife vascular risk factor exposure accelerates structural brain aging and cognitive decline. *Neurology*. 8 févr 2011;77(5):461-8.
16. Marcus J, Gardener H, Rundek T, Elkind MSV, Sacco RL, DeCarli C, et al. Baseline and Longitudinal Increases in Diastolic Blood Pressure Are Associated With Greater White Matter Hyperintensity Volume The Northern Manhattan Study. *Stroke*. 9 janv 2011;42(9):2639-41.
17. Verhaaren BFJ, Vernooij MW, Boer R de, Hofman A, Niessen WJ, Lugt A van der, et al. High Blood Pressure and Cerebral White Matter Lesion Progression in the General Population. *Hypertension*. 6 janv 2013;61(6):1354-9.
18. Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, Foley D, Havlik RJ. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function: The honolulu-asia aging study. *JAMA*. 20 déc 1995;274(23):1846-51.
19. Tsivgoulis G, Alexandrov AV, Wadley VG, Unverzagt FW, Go RCP, Moy CS, et al. Association of higher diastolic blood pressure levels with cognitive impairment. *Neurology*. 24 août 2009;73(8):589-95.
20. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. [Miscellaneous Article]. *J Hypertens* Sept 2013. 2013;31(9):1731-68.
21. Yamamoto Y, Akiguchi I, Oiwa K, Hayashi M, Ohara T, Ozasa K. The Relationship between 24-Hour Blood Pressure Readings, Subcortical Ischemic Lesions and Vascular Dementia.

Cerebrovasc Dis. 2005;19(5):302-8.

22. White WB, Wolfson L, Wakefield DB, Hall CB, Campbell P, Moscufo N, et al. Average Daily Blood Pressure, Not Office Blood Pressure, Is Associated With Progression of Cerebrovascular Disease and Cognitive Decline in Older People. *Circulation*. 22 nov 2011;124(21):2312-9.

23. Routledge FS, McFetridge-Durdle JA, Dean C. Night-time blood pressure patterns and target organ damage: A review. *Can J Cardiol*. févr 2007;23(2):132-8.

24. Yano Y, Inokuchi T, Hoshida S, Kanemaru Y, Shimada K, Kario K. Association of Poor Physical Function and Cognitive Dysfunction With High Nocturnal Blood Pressure Level in Treated Elderly Hypertensive Patients. *Am J Hypertens*. 3 janv 2011;24(3):285-91.

25. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, Buyzere MLD, et al. Daytime and Nighttime Blood Pressure as Predictors of Death and Cause-Specific Cardiovascular Events in Hypertension. *Hypertension*. 1 janv 2008;51(1):55-61.

26. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Lee ET, Galloway JM, Ali T, et al. Central Pressure More Strongly Relates to Vascular Disease and Outcome Than Does Brachial Pressure The Strong Heart Study. *Hypertension*. 7 janv 2007;50(1):197-203.

27. Mitchell GF. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage. *J Appl Physiol*. 11 janv 2008;105(5):1652-60.

28. Williams B, Lacy PS, Baschiera F, Brunel P, Düsing R. Novel Description of the 24-Hour Circadian Rhythms of Brachial Versus Central Aortic Blood Pressure and the Impact of Blood Pressure Treatment in a Randomized Controlled Clinical Trial The Ambulatory Central Aortic Pressure (AmCAP) Study. *Hypertension*. 6 janv 2013;61(6):1168-76.

29. Bilan Vasculaire Arteriel Par Segment - QHRV [Internet]. [cité 26 déc 2014]. Disponible sur: http://www.qhrv.fr/dtr_pwv_segmental_fr.htm

30. Henskens LHG, Kroon AA, Oostenbrugge RJ van, Gronenschild EHBM, Fuss-Lejeune MMJJ, Hofman PAM, et al. Increased Aortic Pulse Wave Velocity Is Associated With Silent Cerebral Small-Vessel Disease in Hypertensive Patients. *Hypertension*. 12 janv 2008;52(6):1120-6.

31. Weber T, Wassertheurer S, Rammer M, Maurer E, Hametner B, Mayer CC, et al. Validation of a Brachial Cuff-Based Method for Estimating Central Systolic Blood Pressure. *Hypertension*. 11 janv 2011;58(5):825-32.

32. Protogerou AD, Argyris A, Nasothimiou E, Vrachatis D, Papaioannou TG, Tzamouranis D, et al. Feasibility and Reproducibility of Noninvasive 24-h Ambulatory Aortic Blood Pressure Monitoring With a Brachial Cuff-Based Oscillometric Device. *Am J Hypertens*. 8 janv 2012;25(8):876-82.
33. Benetos A, Waeber B, Izzo J, Mitchell G, Resnick L, Asmar R, et al. Influence of age, risk factors, and cardiovascular and renal disease on arterial stiffness: clinical applications. *Am J Hypertens*. déc 2002;15(12):1101-8.
34. Nation DA, Edland SD, Bondi MW, Salmon DP, Delano-Wood L, Peskind ER, et al. Pulse pressure is associated with Alzheimer biomarkers in cognitively normal older adults. *Neurology*. 3 déc 2013;81(23):2024-7.
35. Waldstein S, Rice S, Thayer J, Najjar S, Scuteri A, Zonderman A. Pulse Pressure and Pulse Wave Velocity Are Related to Cognitive Decline in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertens* January 2008. 2008;51(1):99-104.
36. Mitchell GF, Buchem MA van, Sigurdsson S, Gotlib JD, Jonsdottir MK, Kjartansson Ó, et al. Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function: the Age, Gene/Environment Susceptibility – Reykjavik Study. *Brain*. 11 janv 2011;134(11):3398-407.
37. Levi Marpillat N, Macquin-Mavier I, Tropeano A-I, Bachoud-Levi A-C, Maison P. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens*. juin 2013;31(6):1073-82.