



Hypertension

Effets du traitement antihypertenseur sur les fonctions cognitives

Rev Med Suisse 2013; 9: 108-11

B. Waeber
F. Feihl

Prs Bernard Waeber et François Feihl
Division de physiopathologie clinique
CHUV et Université de Lausanne
1011 Lausanne
bernard.waeber@chuv.ch
francois.feihl@chuv.ch

Hypertension Effects of antihypertensive therapy on cognitive functions

A cause and effect relationship between arterial hypertension and decline of cognitive function has long been suspected. In middle-age subjects indeed, an abnormally high blood pressure is a risk factor for the long-term development of dementia. Presently, it seems crucial to treat hypertensive patients in order to better protect them against cognitive decline. However, in the elderly patients the risk of mental deterioration may also be enhanced when diastolic pressure becomes too low, for example below 70 mmHg. Further studies are required to better define the antihypertensive drug regimen and target blood pressure which would be optimal for the prevention of cerebral small vessel disease.

Une relation de cause à effet entre l'hypertension artérielle et le devenir des fonctions cognitives est évoquée depuis longtemps. En fait, une personne d'âge moyen, avec une pression artérielle anormalement élevée, présente un risque accru de développer une démence avec l'âge. Il semble aujourd'hui crucial de traiter les malades hypertendus pour les protéger au mieux contre l'apparition et l'aggravation des troubles cognitifs. Cependant, chez la personne âgée, le risque de péjoration des fonctions cognitives peut augmenter lorsque la pression diastolique est abaissée à une valeur trop basse, par exemple en dessous de 70 mmHg. D'autres études sont toutefois nécessaires pour mieux définir les pressions cibles à atteindre sous traitement antihypertenseur, de même que le type de médicaments le plus approprié pour prévenir l'atteinte de la microcirculation cérébrale.

INTRODUCTION

Très récemment, un groupe de travail de la Société américaine d'hypertension a publié une prise de position concernant l'hypertension artérielle et son traitement d'une part, et les fonctions cognitives d'autre part.¹ Cela donne l'occasion de discuter ici de cette problématique, étant donné les dommages croissants causés par la démence dans notre population vieillissante et l'éventualité que l'abaissement tensionnel chez le malade hypertendu ralentisse la progression de l'atteinte des fonctions cognitives.

HYPERTENSION ARTÉRIELLE ET FONCTIONS COGNITIVES: DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

L'évidence épidémiologique est là: il existe une relation entre le niveau de la pression artérielle et le degré d'altération des fonctions cognitives. Ainsi, plus la pression artérielle est élevée, plus le risque de péjoration de ces fonctions avec l'âge est grand.²⁻⁴ Par ailleurs, le niveau de la pression artérielle chez les sujets d'âge moyen a une valeur prédictive sur les fonctions cognitives du sujet âgé, de même que sur le degré d'atrophie cérébrale.^{5,6} L'imagerie moderne par résonance magnétique (IRM) a permis de confirmer que l'hypertension artérielle augmente le risque de développer des anomalies de structure au niveau du cerveau, sous forme notamment d'infarctus lacunaires et de modifications de la substance blanche, reflétant une atteinte silencieuse des petits vaisseaux.^{6,7}

Certaines études ont mis en doute la relation entre la pression artérielle et l'atteinte des fonctions cognitives.^{2,8} Ce doute est venu de l'observation à quelques reprises d'une courbe en J ou en U, à savoir l'existence de problèmes cognitifs en augmentation lorsque la pression artérielle descend en dessous d'une certaine valeur. La pression artérielle diastolique a tendance à diminuer avec l'âge, l'inverse étant vrai pour la systolique, ceci en raison de l'augmentation progressive de la rigidité de la paroi artérielle. Il se peut dès lors qu'une pression diastolique trop basse diminue de façon excessive la microcirculation cérébrale,



surtout s'il existe conjointement un dysfonctionnement de l'autorégulation, ce qui peut favoriser le développement de troubles cognitifs.^{9,10} Aussi, il est à considérer le fait que l'atteinte cérébrale est susceptible, en elle-même, d'altérer la régulation de la pression artérielle, ce qui peut se traduire dans certains cas par une variabilité tensionnelle accrue ou une hypotension orthostatique.¹¹ Enfin, lorsqu'un malade est atteint d'un état de démence avancé, son activité physique devient généralement très limitée, ce qui peut expliquer que sa pression artérielle soit plus basse qu'auparavant, quand il était normalement actif.

CONTRIBUTION DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE DANS LA PATHOGENÈSE DES TROUBLES COGNITIFS ET DE LA DÉMENCE

Plusieurs facteurs peuvent favoriser le développement de troubles cognitifs allant jusqu'à la démence :

- des facteurs fonctionnels: un stress oxydatif augmenté, comme conséquence de la présence de facteurs de risque cardiovasculaires, de l'hypertension artérielle notamment, peut induire une dysfonction endothéliale, un état inflammatoire au niveau de la paroi vasculaire, une perturbation de l'autorégulation cérébrale ainsi qu'une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique facilitant le passage de toxines.¹²
- Des facteurs structuraux: la présence d'hypertension chronique accélère l'atteinte de la substance blanche dénommée leucoaraïose, une atrophie cérébrale résultant de micro-infarctus silencieux, et provoquant avec le temps une atteinte des fonctions cognitives.⁷
- Les séquelles d'accidents vasculaires cérébraux (AVC).¹³

Il faut relever ici que l'atteinte vasculaire et cérébrale provoquée par l'hypertension artérielle joue aussi un rôle délétère dans la pathogenèse non seulement de la démence vasculaire, mais également de la maladie d'Alzheimer.¹⁴

ABAISSER LA PRESSION ARTÉRIELLE CHEZ LE MALADE HYPERTENDU: UN EFFET BÉNÉFIQUE SUR LES FONCTIONS COGNITIVES?

Le traitement antihypertenseur prévient de manière efficace la survenue des AVC, tant en prévention primaire que secondaire. La grande question, aujourd'hui, est de savoir si l'abaissement tensionnel a également un effet favorable sur le plan des troubles cognitifs. La réponse à cette question a une importance capitale étant donné le vieillissement actuel de la population et le poids que constitue la prise en charge de la démence pour l'entourage du malade et la société. Malheureusement, l'influence du traitement antihypertenseur sur les fonctions cognitives est difficile à étudier. La raison principale est la durée du suivi dans les études interventionnelles, peut-être trop courte pour qu'un éventuel effet devienne détectable. Il se peut aussi que l'intervention commence trop tard, à un stade où certaines lésions sont devenues irréversibles.

Plusieurs essais cliniques contrôlés ont étudié l'effet du traitement antihypertenseur sur les fonctions cognitives chez les malades hypertendus âgés.¹⁵⁻²⁰ La durée d'observation allait de 24 mois^{15,16} à 5 ans.²⁰

On s'attendrait à ce que l'abaissement de la pression artérielle, chez le malade hypertendu, ralentisse le développement de troubles cognitifs, de même que la progression vers la démence.²¹ En fait, les résultats des essais contrôlés cités ci-dessus n'ont pas montré d'effet protecteur du traitement antihypertenseur, sauf à deux reprises: 1) chez le malade âgé, avec hypertension systolique isolée, en comparant un traitement basé sur un antagoniste du calcium (nitrendipine) avec un placebo, d'où des valeurs tensionnelles nettement plus basses dans le groupe des malades alloués au traitement actif^{15,16} et 2) chez les malades ayant présenté un AVC et recevant un diurétique (indapamide), combiné si nécessaire à un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (périndopril) pour normaliser la pression artérielle, ceci versus un placebo.²² A noter toutefois que dans un essai contrôlé comparant un antagoniste de l'angiotensine II (candésartan) à un placebo, administrés seuls ou en association avec d'autres antihypertenseurs, aucune différence n'a été mise en évidence en ce qui concerne l'évolution du score du «Mini Mental State Examination» (MMSE).¹⁷ Cependant, une sous-analyse de cette étude a montré un ralentissement significatif de la péjoration du MMSE chez les malades les moins atteints au départ (avec un score de 24 à 28), par rapport à ceux ayant une atteinte plus sévère lors de l'admission dans l'étude (score de 29 à 30), suggérant qu'il y a intérêt à intervenir chez le malade hypertendu âgé avant que les troubles cognitifs ne soient trop avancés.⁴

A relever qu'une méta-analyse des essais cliniques contrôlés disponibles à ce jour a révélé une supériorité du traitement antihypertenseur,¹⁸ alors qu'une revue Cochrane n'a pas mis en évidence d'avantage du traitement antihypertenseur,²³ mais cette dernière revue n'incluait pas les données obtenues ultérieurement à sa publication.

Une étude mérite d'être mentionnée dans ce cadre car elle illustre bien la nécessité de traiter le malade hypertendu pendant longtemps pour avoir un impact positif sur l'évolution cognitive.²⁴ Dans cette étude observationnelle, le risque de développer une démence en fonction de la durée du traitement antihypertenseur a été évalué, soit < 5 ans, de 5 à 12 ans ou > 12 ans. Ont été inclus des hommes d'âge moyen, non déments au début du suivi, soit normotendus (n = 2358) ou hypertendus (n = 1376). Le **tableau 1** résume les résultats. Il apparaît qu'il faut beaucoup de temps pour que se manifeste un effet bénéfique du traitement antihypertenseur, mais que ce bénéfice est

Tableau 1. Durée du traitement antihypertenseur et risque de développer une démence²⁴

	Hazard ratio	Intervalle de confiance à 95%
Hypertendus non traités	1,00 (groupe de référence)	–
Hypertendus traités pendant:		
• 0-5 ans	0,94	0,52-1,72
• 5-12 ans	0,52	0,24-1,09
• > 12 ans	0,40	0,22-0,75
Sujets normotendus	0,42	0,20-0,89



Tableau 2. Relation entre l'âge et la pression artérielle, les fonctions cognitives et la démence¹

1. Le fait pour une personne d'âge moyen d'avoir une pression artérielle anormalement élevée représente un risque de développer avec l'âge des troubles cognitifs et une démence
2. Une pression systolique > 180 mmHg peut augmenter le risque chez la personne âgée de développer une démence
3. Une pression diastolique < 70 mmHg chez la personne âgée est associée à un risque accru de démence

très important puisque le risque de développer une démence chez des malades traités depuis plus de douze ans s'est avéré égal à celui de sujets normotendus.

CONCLUSION

Aujourd'hui, le meilleur moyen de prévenir les troubles cognitifs et de ralentir leur progression chez le malade hypertendu est le traitement antihypertenseur, combiné

comme il se doit aux mesures habituelles d'hygiène de vie. Cela est vrai chez la personne âgée, mais les données actuelles montrent que les sujets d'âge moyen ayant une pression artérielle anormalement élevée sont à risque accru de développer des troubles cognitifs par la suite, d'où l'importance d'intervenir déjà à ce moment, ceci d'autant plus que l'hypertension artérielle est un facteur de risque majeur pour les complications cardiovasculaires et rénales. Le **tableau 2** résume la position des experts américains quant à la pression artérielle, aux fonctions cognitives et à la démence en relation avec l'âge.¹

Il n'y a pas, actuellement, de traitement antihypertenseur de choix pour prévenir les troubles cognitifs et la démence chez le malade hypertendu, l'important étant de normaliser la pression artérielle. Peut-être que dans le futur les bloqueurs du système rénine-angiotensine seront appelés à jouer un rôle prépondérant dans cette indication car ils semblent être particulièrement efficaces dans d'autres organes que le cerveau pour normaliser la microcirculation, aux niveaux du cœur et des reins notamment. ■

Bibliographie

- 1 ** Gorelick PB, Nyenhuis D, Materson BJ, et al. Blood pressure and treatment of persons with hypertension as it relates to cognitive outcomes including executive function. *J Am Soc Hypertens* 2012;6:309-15.
- 2 * Birns J, Kalra L. Cognitive function and hypertension. *J Hum Hypertens* 2009;23:86-96.
- 3 Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, et al. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function: The Honolulu-Asia aging study. *JAMA* 1995;274:1846-51.
- 4 * Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996;347:1141-5.
- 5 Carmelli D, Swan GE, Reed T, et al. Midlife cardiovascular risk factors and brain morphology in identical older male twins. *Neurology* 1999;52:1119-24.
- 6 Swan GE, DeCarli C, Miller BL, et al. Association of midlife blood pressure to late-life cognitive decline and brain morphology. *Neurology* 1998;51:986-93.
- 7 * Veglio F, Paglieri C, Rabbia F, et al. Hypertension and cerebrovascular damage. *Atherosclerosis* 2009;205:331-41.
- 8 Scherr PA, Hebert LE, Smith LA, et al. Relation of blood pressure to cognitive function in the elderly. *Am J Epidemiol* 1991;134:1303-15.
- 9 Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, et al. Blood pressure levels before dementia. *Arch Neurol* 2005;62:112-26.
- 10 * Verghese J, Lipton RB, Hall CB, et al. Low blood pressure and the risk of dementia in very old individuals. *Neurology* 2003;61:1667-72.
- 11 ** Moretti R, Torre P, Antonello RM, et al. Risk factors for vascular dementia: Hypotension as a key point. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4:395-402.
- 12 * Iadecola C, Davisson RL. Hypertension and cerebrovascular dysfunction. *Cell Metab* 2008;7:476-84.
- 13 Gorelick PB. William M. Feinberg Lecture: Cognitive vitality and the role of stroke and cardiovascular disease risk factors. *Stroke* 2005;36:875-9.
- 14 * Staessen JA, Richart T, Birkenhager WH. Less atherosclerosis and lower blood pressure for a meaningful life perspective with more brain. *Hypertension* 2007;49:389-400.
- 15 * Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: New evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002;162:2046-52.
- 16 Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998;352:1347-51.
- 17 Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): Principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003;21:875-86.
- 18 ** Peters R, Beckett N, Forette F, et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): A double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:683-9.
- 19 Prince MJ, Bird AS, Blizard RA, et al. Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment? Results from 54 months of the medical research council's trial of hypertension in older adults. *BMJ* 1996;312:801-5.
- 20 SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991;265:3255-64.
- 21 ** Amenta F, Mignini F, Rabbia F, et al. Protective effect of anti-hypertensive treatment on cognitive function in essential hypertension: Analysis of published clinical data. *J Neurol Sci* 2002;203-4:147-51.
- 22 Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003;163:1069-75.
- 23 * McGuinness B, Todd S, Passmore P, et al. The effects of blood pressure lowering on development of cognitive impairment and dementia in patients without apparent prior cerebrovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD004034.
- 24 ** Peila R, White LR, Masaki K, et al. Reducing the risk of dementia: Efficacy of long-term treatment of hypertension. *Stroke* 2006;37:1165-70.

* à lire
** à lire absolument