

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2020

Thèse n°63

THESE POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par **LESPINASSE, Jérémie Pierre Henri**

Né(e) le 24 mai 1993 à Pau

Le 12 juin 2020

**ASSOCIATION ENTRE HYPERTENSION, TRAITEMENT
ANTIHYPERTENSEUR ET DEMENCE**

**Rôle des biomarqueurs des maladies des petits de vaisseaux et des
biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer**

Sous la direction de : **Carole DUFOUIL**

Membres du jury :

Mme AULOIS-GRIOT, Marine
M. BOUTELOUP, Vincent

Président
Rapporteur

Remerciements

Aux membres du jury,

Madame Marine Aulois-Griot,

Merci d'avoir accepté de présider ma soutenance de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mes sentiments les plus respectueux.

Madame Carole Dufouil,

Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse, de m'avoir donné l'opportunité de travailler dans l'équipe Memento et de m'avoir encadré au cours des 2 dernières années.

Monsieur Vincent Bouteloup,

Merci d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse et d'être un excellent collègue de travail pour toutes les connaissances et conseils sur la cohorte Memento, les statistiques et la recherche académique.

A mes parents,

Pour leur soutien et leurs encouragements durant ces longues années d'études.

A ma sœur,

Parce que je l'adore.

A tous mes amis,

Pour tous les bons moments passés avec eux.

Je remercie également toute l'équipe Memento et les participants de l'étude.

Table des matières

I.	INTRODUCTION	8
II.	L'HYPERTENSION ARTERIELLE.....	10
1.	HISTORIQUE.....	10
a.	<i>Les premières observations.....</i>	<i>10</i>
b.	<i>Développement de la méthode de mesure actuelle.....</i>	<i>11</i>
2.	COMPREHENSION DE LA PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HYPERTENSION	12
a.	<i>Concept de l'hypertension artérielle</i>	<i>12</i>
b.	<i>L'importance clinique de l'hypertension artérielle.....</i>	<i>12</i>
c.	<i>Développement des thérapeutiques</i>	<i>14</i>
3.	L'HYPERTENSION AUJOURD'HUI.....	15
a.	<i>Épidémiologie et prise en charge</i>	<i>15</i>
b.	<i>Recommandations thérapeutiques.....</i>	<i>18</i>
III.	LA MALADIE D'ALZHEIMER.....	20
1.	HISTORIQUE.....	20
2.	DIAGNOSTIC DE LA DEMENCE.....	21
a.	<i>Critères diagnostiques.....</i>	<i>21</i>
b.	<i>Outils cliniques d'évaluation globale</i>	<i>22</i>
c.	<i>Évaluations neuropsychologiques des domaines cognitifs</i>	<i>23</i>
3.	HISTOPATHOLOGIE	23
a.	<i>Notions anatomiques.....</i>	<i>23</i>
b.	<i>La maladie d'Alzheimer.....</i>	<i>25</i>
c.	<i>La démence vasculaire</i>	<i>27</i>
4.	BIOMARQUEURS DE LA MALADIE D'ALZHEIMER.....	28
a.	<i>Liquide céphalo-rachidien</i>	<i>28</i>
b.	<i>Imagerie cérébrale</i>	<i>29</i>
5.	FACTEURS DE RISQUE DE DEMENCE.....	30
6.	MODELE THEORIQUE DE LA DYNAMIQUE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER	31
7.	DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES.....	32
IV.	IMPACT DES TRAITEMENTS ANTIHYPERTENSEURS SUR LE RISQUE DE DEMENCE	34
1.	META-ANALYSE DE DONNEES OBSERVATIONNELLES EN POPULATION GENERALE.....	35
2.	L'ESSAI CLINIQUE SPRINT MIND.....	37
3.	HYPOTHESES DE MECANISMES	39
V.	ANALYSE D'UN MODELE THEORIQUE DANS LA COHORTE MEMENTO	41
1.	CONTEXTE	41

2.	LA COHORTE MEMENTO.....	41
3.	METHODES.....	43
	<i>a. Recueil des données</i>	43
	<i>b. Mesure de l'exposition à l'hypertension</i>	45
	<i>c. Modélisation</i>	46
	<i>d. Données manquantes</i>	49
	<i>e. Analyses statistiques</i>	49
4.	RESULTATS.....	50
	<i>a. Population d'analyse</i>	50
	<i>b. Caractéristiques des participants</i>	50
	<i>c. Variables latentes</i>	53
	<i>d. Modèle d'équation structurelle</i>	53
	<i>e. Exposition à l'hypertension artérielle</i>	54
5.	DISCUSSION.....	55
VI.	CONCLUSIONS	58
VII.	REFERENCES	61
VIII.	ANNEXES	68

Liste des tableaux

Tableau 1: Dates des découvertes des médicaments ou classes thérapeutiques dans le traitement de l'hypertension (source:Adapté et traduit en français de Kotchen T.A., - Historical Trends and Milestones in Hypertension Research : A Model of the Process of Translational Research. Hypertension. 2011 ;522-538).....	15
Tableau 2: Prévalence de l'hypertension et des différents statuts de la prise en charge dans l'étude Esteban 2014-2016 (Source: reproduit de Perrine, A.-L., Camille, L., Jacques, B. & Olié, V. L'hypertension artérielle en France : prévalence, traitement et contrôle en 2015 et évolutions depuis 2006. Bull Epidemiol Hebd 10, 170–9 (2018)).....	17
Tableau 3: Comparaison des caractéristiques des participants selon le groupe d'exposition à l'hypertension artérielle (cohorte Memento)	52
Tableau 4: Proportion de variance expliquée des différents indicateurs par leur variable latente correspondante.....	53
Tableau 5: Estimations des associations entre les biomarqueurs du modèle d'équation structurelle	54
Tableau 6: Estimations des effets des différents groupes d'exposition à l'hypertension	55
Tableau 7: Annexe 1 - Estimations des associations entre les variables d'ajustement et les biomarqueurs du modèle d'équation structurelle (cohorte Memento)	68
Tableau 8: Annexe 2 - Nombre de données manquantes pour chaque groupe d'exposition à l'hypertension	69

Liste des figures

Figure 1. Expérimentation de Stephen Hales pour déterminer la pression sanguine d'un cheval (source : https://wellcomecollection.org/works/km4x3rye)	10
Figure 2. A gauche: Sphygmographe de Marey (source : https://wellcomecollection.org/works/r89k5uqm). A droite : Sphygmomanomètre de Von Basch(source : https://wellcomecollection.org/works/fzn6j26r).....	11
Figure 3: Auguste Deter, patiente de Dr Alois Alzheimer en 1906	20
Figure 4: Lobes du cortex cérébral (source: Wikimedia Commons CC 3.0)	24
Figure 5: Représentation schématique des méninges et du cerveau (source: Blausen Medical, BruceBlaus, Wikimedia Commons, CC 3.0)	25
Figure 6: Représentation tridimensionnelle d'un cerveau humain avec l'hippocampe, structure du système limbique sur la partie interne du cortex cérébrale (source: Wikimedia Commons - Henry Gray (1918) « Anatomy of the Human Body »).....	25
Figure 7: Images en microscopie histochimique de formation neurofibrillaire (gauche) et de plaques amyloïdes (droite). (Source: The Internet Pathology Laboratory - https://webpath.med.utah.edu/)	25
Figure 8: Représentation schématique des stades de Braak qui décrivent l'évolution de la localisation et de la densité des lésions neurofibrillaires (Source : adapté et traduit en français de Braak, H. & Braak, E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. <i>Acta Neuropathol.</i> 82, 239–259 (1991))	26
Figure 9: Exemple d'images et représentation schématique des différents changements structuraux associés à une maladie des petits vaisseaux cérébraux (source : Adapté et traduit en français de Shi, Y. & Wardlaw, J. M. Update on cerebral small vessel disease: A dynamic whole-brain disease. <i>Stroke and Vascular Neurology</i> 1, (2016)).....	27
Figure 10: Modèle théorique de la dynamique des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer. Adapté en français de Jack, C. R. et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: An updated hypothetical model of dynamic biomarkers. <i>Lancet Neurol.</i> 12, 207–216 (2013).	32

Figure 11: Associations entre l'usage de médicaments antihypertenseurs et l'incidence de démence parmi les individus hypertendus (source: Ding, J. et al. Antihypertensive medications and risk for incident dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies. Lancet Neurol. 19, (2020)).	37
Figure 12: Courbe des incidences cumulées de démence probable dans les groupes de traitement standard et intensif de l'hypertension artérielle. (source : Williamson, J. D. et al. Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: A Randomized Clinical Trial. JAMA - J. Am. Med. Assoc. 321, 553–561 (2019).)	39
Figure 13: Carte des centres qui participent à l'étude Memento	42
Figure 14: Représentation schématique des variables latentes cognition et neurodégénération	47
Figure 15: Représentation schématique du modèle d'équation structurelle	49
Figure 16: Annexe 3 - Représentation des corrélations résiduelles entre les différentes utilisées variables dans le modèle d'équation structurelle	70

Glossaire

Cohorte : population de sujets qui répondent à une définition donnée et qui sont suivis dans le temps dans le cadre de recherches épidémiologiques.

HSB : hypersignaux de la substance blanche

IC : Intervalle de confiance. Intervalle de valeurs pour lequel la vraie valeur à un % de chances de s'y trouver (dans ce mémoire, tous les intervalles de confiance ont 95% de chances de comprendre la vraie valeur)

Incidence : nombre de nouveaux cas existants d'un événement, au cours d'une période donnée, en un lieu donné, dans une population donnée.

LCR : liquide céphalo-rachidien

Meta-analyse : combinaison des résultats d'une série d'études indépendantes sur un problème donné, selon un protocole reproductible.

mmHg : unité de pression (millimètre de mercure)

Observance : Respect des prescriptions d'un médecin

Prévalence : nombre de cas existants d'un événement, à un moment donné, en un lieu donné, dans une population donnée.

I. Introduction

La démence, ou trouble cognitif majeur, est définie comme une réduction acquise, significative et évolutive des capacités dans un ou plusieurs domaines cognitifs, suffisamment importante pour que la personne affectée ne puisse plus être capable d'effectuer seule les activités de la vie quotidienne. Sur le plan fonctionnel ceci se traduit par une perte progressive de l'autonomie jusqu'au décès(1). En 2015, la prévalence de la démence dans le monde était estimée à 46,8 millions. La démence est une pathologie fortement liée à l'âge et du fait de l'augmentation de l'espérance de vie, le nombre de personnes à risque va considérablement augmenter avec le vieillissement de la génération des baby-boomers. De fait la prévalence de la démence devrait tripler d'ici 2050 pour un coût global estimé à 1000 milliard de dollars(2). La démence est un fardeau pour notre système de santé qui ne cesse d'augmenter et il n'existe aucun traitement curatif ou préventif efficace à ce jour. Comprendre et traiter la démence sont des enjeux de santé publique et économique majeurs pour nos sociétés.

Il existe plusieurs étiologies connues de la démence mais les outils diagnostiques actuels ne permettent pas in vivo de les différencier avec certitude. La maladie d'Alzheimer représenterait le type de démence le plus fréquent (50-75%) suivie par la démence d'origine vasculaire (20-30%). D'autres types de démences sont moins fréquents comme la démence fronto-temporale, la maladie à corps de Lewy, et la démence parkinsonienne.

Les connaissances épidémiologiques sur les facteurs de risque et la prévention de la maladie d'Alzheimer et des autres types de démence sont relativement récentes comparées par exemple à celles des maladies cardiovasculaires et des cancers. De nombreuses études ont été réalisées ces dernières décennies et ont permis d'identifier plusieurs facteurs de risque. Malgré une compréhension de l'histoire naturelle de la maladie insuffisante, il apparaît clairement que ces facteurs de risques interviennent tout au long de la vie.

Une revue de la littérature récente, publiée dans Lancet suggère qu'un tiers des cas de démences pourrait être attribué à des facteurs de risques modifiables, c'est-à-dire identifiés comme potentiels leviers d'action (niveau d'éducation, hypertension, obésité, diabète, tabagisme, épisodes dépressifs, inactivité physique, isolement social, et la perte d'audition)(3). En l'absence de traitement efficace la connaissance des facteurs de risques associés à la démence et de leurs voies d'action pourrait permettre d'identifier des axes

d'interventions préventives dans le but de ralentir si ce n'est d'endiguer la progression de la pathologie. La perspective de retarder la survenue du déclin cognitif de quelques années permettrait à de nombreuses personnes d'atteindre la fin de leur vie sans apparition de symptômes cliniques cognitifs.

La notion de contribution vasculaire aux troubles cognitifs et à la survenue de la démence se base sur l'existence de facteurs de risques cardiovasculaires retrouvés associés au déclin cognitif ou bien à la démence dans différentes études. Parmi ces facteurs de risque l'hypertension artérielle est considérée comme le plus important avec le diabète. Les connaissances actuelles supposent que l'hypertension pourrait avoir un impact maximal sur le déclin cognitif de la population âgée dès le milieu de la vie entre 45 et 65 ans. Cependant les mécanismes physiopathologiques de la relation entre l'hypertension artérielle et le risque de démence ne sont pas parfaitement établis. Dans les études épidémiologiques, de nombreuses associations significatives ont pu être montrées mais peu d'analyses(4) ont utilisé une approche intégrative sur un ensemble de caractéristiques et de biomarqueurs (pathologies vasculaires, marqueurs de maladie d'Alzheimer, capacités cognitives) pour déterminer à partir de données de vie réelle les mécanismes potentiels conduisant à un surrisque de démence chez les personnes présentant une hypertension. La contribution vasculaire dans l'étiologie des démences de type d'Alzheimer pourrait ainsi être simplement additive ou résulter d'une interaction avec d'autres mécanismes physiopathologiques.

Je vais commencer par introduire l'hypertension, les bases de son histoire, les problèmes de santé associés et quelques données épidémiologiques sur sa prévalence et sa prise en charge dans la population. J'expliquerai ensuite quelques concepts clés de la démence et ce que l'on sait, ou pense savoir, aujourd'hui sur la maladie d'Alzheimer. Dans une troisième partie, je présenterai les résultats de deux études qui ont essayé d'évaluer l'impact des traitements antihypertenseurs sur le risque de démence. La quatrième partie sera consacrée à la présentation des résultats d'une étude que j'ai eu l'opportunité de réaliser dans le cadre de mes travaux sur les données de la cohorte Memento portant sur l'association entre l'hypertension artérielle et la démence due à la maladie d'Alzheimer et à d'autres maladies apparentées. Enfin je développerai en dernière partie quelques éléments de discussion et conclusion.

II.L'hypertension artérielle

1. Historique

a. Les premières observations

L'histoire de l'hypertension commence au XVIIIème siècle par le développement de dispositifs de mesure. Il est possible que son histoire soit plus beaucoup plus ancienne, avec des actes de palpations de la pression artérielle à l'époque de l'Égypte antique, mais on considère généralement que la première personne à avoir mesuré une pression artérielle est le Révérend Stephen Hales, un physiologiste et chimiste britannique. Ses expérimentations lui ont notamment permis de réaliser une mesure intravasculaire de la pression artérielle d'un cheval en 1733.



Figure 1. Expérimentation de Stephen Hales pour déterminer la pression sanguine d'un cheval (source : <https://wellcomecollection.org/works/km4x3rye>)

Il faudra attendre la deuxième moitié du XIXème siècle, près d'un siècle plus tard pour voir apparaître les premiers dispositifs utilisés dans la pratique clinique. Les sphygmographes (Vierordt en 1855 puis Marey en 1860) permettaient l'enregistrement de la pulsation artérielle. L'intérêt de l'étude de la pression artérielle s'est répandu au sein de la communauté scientifique et médicale. Les avancées techniques ont permis l'invention des premiers sphygmomanomètres (Von Basch en 1881). La mesure de la pression artérielle est alors possible de manière non-invasive et certains médecins la considèrent comme une aide

précieuse à l'examen clinique. Les praticiens ont rapidement observé que les patients atteints d'artériosclérose avaient une pression artérielle plus élevée(5).

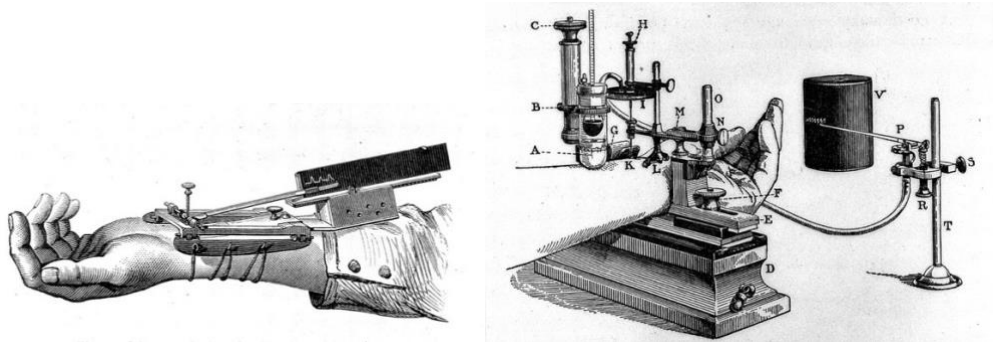


Figure 2. A gauche: Sphygmographe de Marey (source : <https://wellcomecollection.org/works/r89k5uqm>). A droite : Sphygmomanomètre de Von Basch (source : <https://wellcomecollection.org/works/fzn6j26r>)

b. Développement de la méthode de mesure actuelle

Le médecin Italien Scipione Riva-Rocci est le premier à développer la mesure de la pression artérielle telle qu'on la connaît aujourd'hui : au niveau de l'artère brachiale. Il a choisi cette artère car elle est relativement proche du cœur (elle fait suite à l'artère axillaire qui elle-même bifurque de l'aorte aortique) et il n'existe pas d'artères collatérales importantes à ce niveau-là. La technique consistait à comprimer le bras sur toute sa circonférence à l'aide d'un brassard en caoutchouc. Le brassard était alors gonflé d'air à l'aide d'une poire jusqu'à la disparition du pouls radial. Un manomètre au mercure mesurait la pression à l'intérieur du brassard, en relâchant lentement l'air on mesurait la pression artérielle systolique au moment où le pouls était de nouveau perceptible(6).

Par la suite ce sont les travaux du médecin Russe Nicolai Korotkov présentés à l'académie impériale médicale de Saint-Petersbourg en 1905 qui ont permis de changer la compréhension du mécanisme pulsatile de la pression artérielle et de développer une nouvelle méthode d'auscultation pour mesurer la pression artérielle. Il a eu l'idée d'utiliser un stéthoscope sur l'artère brachiale, comprimée plus haut par le brassard de Riva-Rocci. Korotkov a ainsi décrit 5 bruits, appelés les bruits de Korotkov, permettant de déterminer les pressions systolique et diastolique(7). De manière simplifiée : la pression systolique correspond à la pression artérielle lors de la contraction des ventricules (lorsque le cœur expulse le sang), alors que la pression diastolique est la pression artérielle lors de la décontraction des muscles cardiaque (lorsque le cœur se remplit). Cette méthode sera par la

suite utilisée par de nombreux médecins puisqu'elle est encore pratiquée aujourd'hui. Elle a aussi démocratisé l'usage du stéthoscope dans la pratique médicale.

2. Compréhension de la physiopathologie de l'hypertension

a. Concept de l'hypertension artérielle

Le concept de l'hypertension a évolué avec le temps. Il apparaît souvent le terme d'hypertension artérielle essentielle, ce terme daterait du début du XX^{ème} siècle et implique que si la pression artérielle augmente avec l'âge c'est pour une raison bien particulière. Il s'agirait d'une réaction de l'organisme pour compenser la constriction des petites artères et éviter l'ischémie des tissus irrigués. Avec cette hypothèse il devient pour certains évident que l'hypertension n'est pas une cause qu'il est nécessaire de traiter, mais au contraire un mécanisme physiologique essentiel(8).

Il faudra attendre plusieurs expérimentations animales pour que l'hypertension artérielle soit alors considérée comme une pathologie. Les travaux de Hans Selye sur le stress et le syndrome général d'adaptation incluant la découverte du rôle des glandes surrénales et de l'hypophyse dans l'induction de l'hypertension(9). L'hypertension provoquée chez le chien par la constriction de l'une ou des deux artères rénales. La découverte de la rénine chez le rat, qui est une hormone provoquant aussi l'hypertension. De manière générale les avancées médicales permettent de comprendre le système rénine-angiotensine-aldostérone de l'organisme, le système de régulation endocrinien qui permet la régulation de la fonction cardiovasculaire. L'hypertension artérielle est alors considérée comme un groupe hétérogène de pathologies avec des causes distinctes.

Les patients hypertendus ont d'abord été vus comme un groupe de patients atteints d'une pathologie bien définie. Puis l'hypertension est vue comme une caractéristique quantitative avec une relation continue entre l'élévation de la pression artérielle et ses effets néfastes. Les preuves épidémiologiques de son association avec un risque de mortalité accru s'accumulent ainsi que le développement de traitements médicamenteux.

b. L'importance clinique de l'hypertension artérielle

Les preuves de significations cliniques d'une pression artérielle élevée se sont accumulées avec l'amélioration des techniques de mesures et étaient cohérentes entre elles.

La première preuve a été la mise en évidence de l'existence d'une relation avec le risque de mortalité. Aux États-Unis les compagnies d'assurances ont joué un rôle important dans la recherche médicale lorsqu'elles ont commencé à utiliser les mesures de pressions artérielles comme condition à l'obtention d'un contrat d'assurance. Ces sociétés ont récolté des données de pression artérielle sur plus de 10 millions d'individus et ont de fait contribué largement à la compréhension de la physiopathologie et l'identification des principaux facteurs de risques.

Une série d'études sur les pressions artérielles systolique et diastolique entre 1925 et 1979 a permis de définir leurs valeurs et leurs variabilités dans la population générale. La relation entre l'âge et l'augmentation de la pression artérielle a rapidement été observée chez les hommes et les femmes. Tout comme l'existence d'une relation entre le surpoids et l'augmentation de la pression artérielle. Ces études ont aussi mis en évidence un risque de mortalité plus élevé chez les personnes avec une pression artérielle élevée comparés aux personnes avec une pression artérielle moyenne : on a notamment pu observer que ces décès étaient plus fortement liés à des causes vasculaires tel que la maladie coronarienne et les hémorragies cérébrales)(10).

La maladie coronarienne que l'on appelle aussi coronaropathie regroupe les altérations des artères coronaires. Les artères coronaires vascularisent le muscle cardiaque et permettent ainsi au cœur de réaliser son action mécanique de pompe. Les altérations sont généralement dues à une obstruction des vaisseaux qui fait suite au développement d'une plaque d'athérome. L'obstruction provoque alors une ischémie du muscle cardiaque (myocarde) ayant pour conséquence une angine de poitrine (douleur intense), ou plus sévèrement un infarctus du myocarde lorsque les cellules meurent.

Plusieurs scientifiques ont remis en cause la représentativité de la population générale des données obtenues par les assureurs puisqu'elles ne concernaient que les individus ayant les moyens financiers de payer une police d'assurance et aussi une population majoritairement caucasienne. Mais d'autres études en population générale, comme la première étude NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) de 1971 à 1984, ont pu confirmer les conclusions précédentes sur les relations entre l'augmentation de la pression artérielle avec l'âge et la masse corporelle, ainsi que les vérifier dans différents groupes ethniques(11).

L'étude de Framingham (Framingham Heart Study) est une cohorte épidémiologique emblématique de par son ancienneté et ses contributions pour la communauté scientifique. Il s'agit de la première étude de grande ampleur avec suivi longitudinal des participants. Le premier objectif de la cohorte Framingham était d'étudier les maladies cardiaques et les maladies de la circulation sanguine, incluant l'hypertension. Elle a débuté en 1948 avec 5209 participants recrutés aléatoirement parmi les 10 000 résidents de la ville de Framingham (État du Massachusetts, États-Unis) de manière à représenter au mieux les disparités sociales. Il faut savoir qu'à cette époque la maladie cardiovasculaire est la première cause de mortalité aux États-Unis, l'étude sera d'ailleurs rapidement mise en place après le décès inopiné du Président Franklin D Roosevelt en 1945(12). Dix ans plus tard les premiers résultats épidémiologiques sur les facteurs de risque de la maladie coronarienne ont permis d'attribuer à l'hypertension (alors définie comme une pression artérielle supérieure à 160/95mmHg) un risque 4 fois plus important de survenue de la pathologie(13). D'autres études en population générale ont par la suite documenté l'association entre hypertension et la survenue de maladies cardiovasculaires ainsi que de maladies rénales. L'étude « Multiple Risk Factor Intervention Trial » a notamment pu montrer dans une cohorte de plus de 350 000 participants qu'une grande partie des décès attribués à la maladie coronarienne étaient survenus chez des participants ayant une hypertension artérielle systolique supérieure à 130mmHg(14).

c. Développement des thérapeutiques

Les premières prises en charge de l'hypertension artérielle ont été chirurgicales, par ablation du nerf sympathique mais rapidement abandonnées au profit de médicaments antihypertenseurs jugés plus efficaces et associés à moins d'effets secondaires.

Les premières molécules utilisées étaient des dérivés de nitrates et le thiocyanate de sodium puis de nombreuses découvertes ont eu lieu tout au long du XXème siècle (tableau 1). On peut noter les découvertes des diurétiques thiazidiques en 1958, des bêtabloquants en 1973, les inhibiteurs des canaux calciques et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion en 1977, et les antagonistes de l'angiotensine II en 1993. Ce sont les 5 classes d'antihypertenseurs recommandées aujourd'hui dans la prise en charge des patients hypertendus (voir partie I.3.b).

Tableau 1: Dates des découvertes des médicaments ou classes thérapeutiques dans le traitement de l'hypertension (source: Adapté et traduit en français de Kotchen T.A., - Historical Trends and Milestones in Hypertension Research : A Model of the Process of Translational Research. Hypertension. 2011 ;522-538)

Année(s)	Molécule ou classe thérapeutique d'antihypertenseur
1900	Thiocyanate de sodium
1931	Résérpine
1947-1950	Antagoniste des récepteurs nicotiniques
1958	Diurétiques thiazidique
1950s	Hydralazine
1950s	Guanéthidine
1957	Spironolactone
1960	Méthyl dopa
1973	β -bloquants
1970s	Agoniste des récepteurs adrénergiques centraux α_2
1975	Antagoniste des récepteurs adrénergiques périphériques α_1
1977	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
1977	Inhibiteurs des canaux calciques
1993	Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II
2000	Inhibiteur de la rénine

Plus d'une vingtaine d'essais cliniques randomisés ont été réalisés suite à ces découvertes et ont permis de mettre en évidence le bénéfice d'un contrôle de la pression artérielle par un traitement antihypertenseur en diminuant d'environ 40% le risque d'accident vasculaire cérébral et de 15% le risque de survenue d'une maladie coronarienne mortelle(10).

3. L'Hypertension aujourd'hui

a. Épidémiologie et prise en charge

Il existe des recommandations internationales pour définir l'hypertension artérielle et sa prise en charge. Ces recommandations sont reprises en France par la Haute Autorité de Santé (HAS). On parle d'hypertension artérielle lorsque la pression artérielle systolique est supérieure ou égale à 140 mmHg et/ou la pression artérielle diastolique est supérieure ou égale à 90 mmHg.

L'hypertension artérielle est la maladie chronique la plus fréquente. Elle est reconnue comme un facteur de risque majeur de pathologies cardiovasculaires et neurovasculaires : en étant responsable d'au moins 45% des décès par maladies cardiaques et de 51% des décès par accidents vasculaires cérébraux. L'organisation mondiale de la santé (OMS) estime que 10

millions de décès sont attribuables à l'hypertension artérielle chaque année dans le monde. Le contrôle de la pression artérielle chez les patients hypertendus est important puisqu'il permet de réduire ce risque. La prise en charge s'axe principalement sur l'amélioration de l'hygiène de vie en diminuant les comportements à risque (sédentarité, obésité, alcool, tabac, consommation excessive de sel) et sur le renforcement d'un traitement thérapeutique et son observance(15).

L'analyse des données administratives de remboursement publiée dans un rapport de 2013 montrait qu'en France, la persistance et l'observance des patients recevant pour la première fois un traitement antihypertenseur était loin d'être optimale avec un tiers des patients qui n'auront plus aucun traitement au bout de 12 mois et un tiers qui poursuivront leur traitement mais avec des doses insuffisantes pour respecter la posologie(16).

Un article de Perrine et al.(17) paru dans le bulletin épidémiologique hebdomadaire de Santé Publique France du 24 avril 2018 présente un état des lieux de la prise en charge de l'hypertension en France, il s'agit à ma connaissance, de la description épidémiologique la plus récente concernant l'hypertension artérielle en France. Cette étude se base sur les résultats de l'enquête nationale Esteban qui a été menée entre 2014 et 2016 sur un échantillon d'enfants de 6 à 17 ans et un échantillon d'adultes de 18 à 74 ans, représentatifs de la population générale. Les objectifs de cette étude étaient d'estimer les niveaux d'imprégnation à des substances de l'environnement, de décrire les consommations alimentaires, l'activité physique, la sédentarité et l'état nutritionnel ainsi que d'estimer la prévalence de certaines maladies chroniques et facteurs de risque vasculaires.

Les données de 2169 adultes, recueillies à l'aide de questionnaires et d'un examen médical pour les mesures de pression artérielle, ont permis de décrire la prévalence, le dépistage et la prise en charge de l'hypertension artérielle, ainsi que d'en étudier les évolutions depuis la dernière étude de ce type 10 ans auparavant (l'étude nationale nutrition santé de 2006). 3 mesures de pression artérielle ont été réalisées à 1 minute d'intervalle. Les pressions artérielles systolique et diastolique de chaque participant ont été définies par la moyenne des 2 dernières mesures. Les données de l'étude ont été appariées avec les données du système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie (Sniiram) pour recueillir les informations de prescription de médicaments antihypertenseurs. L'hypertension artérielle était définie par une pression artérielle systolique supérieure ou égale à 140 mmHg

et/ou une pression artérielle diastolique supérieure ou égale à 90 mmHg ou le remboursement d'un médicaments antihypertenseur (parmi les 5 classes thérapeutiques mentionnées dans les recommandation nationales) dans l'année précédente.

Les résultats ont montré que la prévalence de l'hypertension artérielle est de 36,5% (IC = 32,5%-40,4%) chez les hommes et 25,1% (IC = 21,8%-28,4%) chez les femmes. Cette prévalence augmentait fortement avec l'âge. Parmi les participants hypertendus seulement 55,5% (IC = 50,5%-60,5%) avaient connaissance de leur hypertension et seulement 47,3% (IC = 42,3%-52,2%) prenaient un traitement antihypertenseur. De plus seulement 49,6% (IC = 42,6%-56,7%) des participants qui prenaient un traitement antihypertenseur avaient effectivement une pression artérielle contrôlée (tableau 2).

Tableau 2: Prévalence de l'hypertension et des différents statuts de la prise en charge dans l'étude Esteban 2014-2016 (Source: reproduit de Perrine, A.-L., Camille, L., Jacques, B. & Olié, V. L'hypertension artérielle en France : prévalence, traitement et contrôle en 2015 et évolutions depuis 2006. Bull Epidémiol Hebd 10, 170-9 (2018)).

	18-34 ans	35-44 ans	45-54 ans	55-64 ans	65-74 ans	18-74 ans	IC95%	p par âge
Hommes								
Mesure dans l'année (%)	64,6	74,6	88,1	96,1	93,0	82,2	78,8-85,5	<0,0001
Prévalence de l'HTA* (%)	11,7	17,0	36,6	58,7	73,1	36,5	32,5-40,4	<0,0001
HTA connue* (%)	19,1	35,9	42,3	58,9	57,5	50,1	43,3-56,8	0,02
HTA connue traitée* (%)	**	91,6	55,3	75,3	85,2	74,5	66,1-82,8	NS
HTA traitée* (%)	**	39,4	25,5	52,2	65,6	45,9	39,2-52,5	NS
HTA traitée contrôlée* (%)	**	48,2	48,4	48,1	31,4	41,4	32,3-50,5	NS
Femmes								
Mesure dans l'année (%)	83,5	79,9	87,1	87,4	95,5	85,8	82,9-88,8	0,02
Prévalence de l'HTA* (%)	1,5	9,1	21,2	48,3	62,1	25,1	21,8-28,4	<0,0001
HTA connue* (%)	35,4	43,5	49,0	69,0	67,4	62,9	55,8-70,0	0,11
HTA connue traitée* (%)	**	55,9	65,6	70,7	73,9	70,6	61,6-79,6	NS
HTA traitée* (%)	35,4	31,8	41,3	52,6	53,2	49,1	41,6-56,7	NS
HTA traitée contrôlée* (%)	**	54,8	58,2	63,8	58,3	60,1	49,5-70,7	NS
Total								
Mesure dans l'année (%)	74,4	77,3	87,6	91,5	94,3	84,1	81,8-86,3	0,11
Prévalence de l'HTA* (%)	6,3	12,9	28,6	53,2	67,8	30,6	28,1-33,2	<0,0001
HTA connue* (%)	21,1	38,6	44,8	63,7	61,9	55,5	50,5-60,5	0,01
HTA connue traitée* (%)	20,2	77,2	59,6	72,9	79,7	72,6	66,5-78,7	NS
HTA traitée* (%)	4,3	36,7	31,5	52,4	60,0	47,3	42,3-52,2	NS
HTA traitée contrôlée* (%)	**	50,3	53,3	55,6	42,0	49,6	42,6-56,7	0,01

* HTA : PAS≥140 mmHg ou PAD≥90 mmHg ou remboursement d'au moins un traitement antihypertenseur.

HTA connue : proportion d'hypertendus ayant déclaré avoir connaissance de leur hypertension.

HTA connue traitée : proportion d'hypertendus traités parmi ceux ayant déclaré avoir connaissance de leur pathologie.

HTA traitée : proportion d'hypertendus traités parmi les hypertendus.

HTA traitée contrôlée : proportion d'hypertendus contrôlés parmi les hypertendus traités.

** Effectif insuffisant.

NS : non significatif.

La comparaison aux données de 2006 a montré que la prévalence de l'hypertension artérielle n'a pas changé, elle touche toujours environ une personne sur trois. Aucune

amélioration n'a pu être mise en évidence sur le dépistage, la prise en charge et le contrôle de la pression artérielle, un grand nombre de personnes ont une hypertension artérielle qui n'est pas contrôlée voire non prise en charge. Contrairement à la situation en France, les données d'autres pays comparables ont montré une diminution de la prévalence de l'hypertension artérielle et une amélioration de sa prise en charge (18). La comparaison des résultats de l'étude Esteban aux résultats de l'étude national nutrition santé présente plusieurs limites à cause de différences méthodologiques. Les taux de participation étaient respectivement de 40% et de 53%. L'échantillon a été redressé en prenant en compte les données démographiques mais on ne peut pas non plus exclure que certaines caractéristiques non recueillies aient pu impacter les estimations de l'étude.

b. Recommandations thérapeutiques

Les recommandations internationales intègrent un ensemble de mesures hygiéno-diététiques et de stratégies médicamenteuses. Les mesures hygiéno-diététiques sont véritablement le fondement de la prise en charge et peuvent être suffisantes pour réduire la pression artérielle. Elles visent tout d'abord une réduction du poids avec un objectif d'indice de masse corporelle inférieure à 25, une diminution de la consommation d'alcool (15 millilitres par jour), une réduction des apports en sel (6 grammes par jour) et en lipides saturés (en privilégiant les légumes, fruits et céréales). Ces mesures sont essentielles quel que soit le niveau de sévérité de l'hypertension artérielle mais leur principale limite est le manque d'observance.

Les recommandations thérapeutiques diffèrent selon la gravité de l'hypertension et la présence de facteurs de risques cardiovasculaires. Les facteurs de risque cardiovasculaires incluent l'âge (plus de 50 ans pour les hommes et 60 ans pour les femmes), les antécédents familiaux tels que les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux, le tabagisme (actuel ou passé), le diabète, un dérèglement du métabolisme des lipides (cholestérol), l'obésité, l'insuffisance rénale, l'absence d'activité physique, ou encore une consommation importante d'alcool.

Dans le cadre d'une hypertension artérielle de grade 1 (pression artérielle systolique supérieure à 140 mmHg et/ou pression artérielle diastolique supérieure à 90 mmHg) la mise en place d'un traitement se fera plusieurs semaines après échec des mesures hygiéno-

diététiques. Dans le cadre d'une hypertension artérielle de grade 2 (pression artérielle systolique supérieure à 160 mmHg et/ou pression artérielle diastolique supérieure à 100 mmHg) la mise en place d'un traitement médicamenteux sera immédiate si le patient présente 3 facteurs de risque cardiovasculaires ou plus. Dans le cadre d'une hypertension artérielle dite de grade 3 (pression artérielle systolique supérieure à 180 mmHg et/ou pression artérielle diastolique supérieure à 110 mmHg) la mise en place d'un traitement médicamenteux est immédiate en plus des mesures hygiéno-diététiques. Si la pression artérielle systolique est supérieure à 130 mmHg ou si la pression artérielle diastolique est supérieure à 85 mmHg il est recommandé de mettre en place les mesures hygiéno-diététiques. Enfin si le patient présente déjà une maladie cardiovasculaire, une maladie rénale ou un diabète associé à un autre facteur de risque le traitement médicamenteux sera immédiatement mis en place.

Le choix du traitement en première intention se fait généralement en monothérapie parmi les 5 classes thérapeutiques suivantes : inhibiteurs calciques, bêtabloquants, diurétiques thiazidiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Cependant la Haute Autorité de Santé recommande de prescrire les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II en deuxième intention pour des raisons économiques. En cas d'inefficacité au bout de 4 semaines de traitements il est recommandé de mettre en place une association thérapeutique. En l'absence d'amélioration il faudra changer de classe thérapeutique ou augmenter la posologie, voire dans certains cas prescrire une association de trois classes thérapeutiques(15,16).

III. La maladie d'Alzheimer

1. Historique

Le Dr. Alois Alzheimer, psychiatre allemand, est le premier médecin à décrire la maladie d'Alzheimer en 1906. Il s'agissait d'Auguste Deter, une femme de 51 ans internée à l'asile psychiatrique de Francfort. Les manifestations cliniques, à la fois psychiatriques et cognitives, ont évolué progressivement.

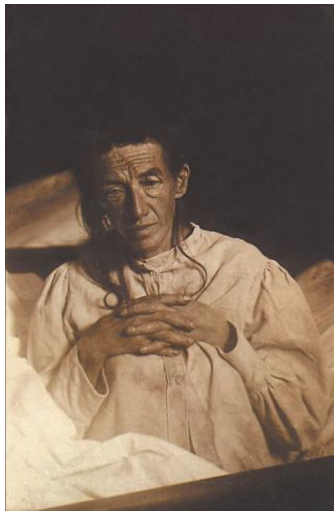


Figure 3: Auguste Deter, patiente de Dr Alois Alzheimer en 1906

Les symptômes ont commencé par une jalousie envers son mari, suivie d'une perte progressive de la mémoire et une désorientation dans l'espace ainsi qu'un état paranoïaque à propos d'une personne qui allait la tuer. Au cours de son internement, elle montrait des signes de crises délirantes, d'agressivité et d'hallucinations auditives. Avec le temps sa mémoire était devenue sévèrement déficiente et elle n'était plus capable de répondre à des questions ou de suivre une conversation. A la fin, elle adoptait une position fœtale dans son lit et était devenue incontinente. Elle décéda 4 ans et demi après les premiers symptômes des suites d'une pneumonie et d'une septicémie secondaires aux escarres qu'elle avait développés en restant dans son lit.

A la mort de sa patiente le 4 novembre 1906, le Dr. Alzheimer réalisa un examen post-mortem du cerveau d'Auguste Deter et étudia la neuropathologie des tissus. Il décrivit la présence de 2 lésions particulières. Des neurofilaments à l'intérieur des cellules qui paraissaient agrégés, aujourd'hui connus sous le nom d'enchevêtrements neurofibrillaires. Et de très nombreuses petites plaques diffuses dans le cortex cérébral qu'il supposa provoquées

par le dépôt d'une substance particulière dans le cerveau, ces plaques sont connues aujourd'hui sous le nom de plaques amyloïdes. Il reporta aussi que presque un tiers des cellules du cortex étaient dégénérées, que le cerveau était significativement atrophié et que les plus gros vaisseaux sanguins présentaient des signes d'athérosclérose (comme décrit précédemment l'athérosclérose est aussi la cause principale de la maladie coronarienne)(19). Ces observations sont très importantes parce qu'elles vont être observées par la suite chez d'autres patients et vont faire passer la démence du statut de trouble mental à une pathologie qui a une cause biologique potentiellement identifiée, la maladie d'Alzheimer.

2. Diagnostic de la démence

a. Critères diagnostiques

Une référence internationale dans le domaine du diagnostic des maladies mentales est le DSM (« Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders ») ou manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Dans sa version 4 révisée le DSM-IV-TR, publié en 2000 figurent les critères diagnostiques de la démence puis dans sa version 5 (DSM-V) publiée en 2013, la démence est décrite dans le groupe « trouble cognitif majeur ». On y retrouve de nouveaux critères diagnostiques pour les troubles cognitifs légers qui sont considérés comme un déficit de fonctions cognitives plus important que ce qui est attendu avec le vieillissement « normal » mais moins important que le trouble cognitif majeur puisque qu'il n'est pas suffisamment grave pour interférer avec l'autonomie de la personne.

Les critères du DSM-IV sont largement utilisés pour définir les cas de démence, ils sont au nombre de 4 :

1. Il doit exister une preuve d'une atteinte de la mémoire dans la capacité à apprendre de nouvelles informations (mémoire à court terme) ou à se souvenir d'informations apprises précédemment (mémoire à long terme).
2. Il doit exister une preuve d'une atteinte d'au moins un autre domaine cognitif incluant l'aphasie (trouble du langage), l'agnosie (trouble de la reconnaissance des objets), l'apraxie (trouble des mouvements) et la fonction exécutive.

3. Les déficits cognitifs identifiés doivent être la cause d'un trouble du comportement social et de l'attention, et représenter un déclin cognitif par rapport à une évaluation antérieure.
4. Les troubles observés ne doivent pas l'être au cours d'un épisode délirant, les troubles doivent se développer de façon progressive sur plusieurs mois.

Le DSM-V caractérise les troubles cognitifs légers et majeurs par « des preuves d'un déclin cognitif par rapport à un niveau antérieur de fonctionnement dans un ou plusieurs domaines cognitifs (attention complexe, fonctions exécutives, apprentissage et mémorisation, langage, activités perceptivomotrices ou cognition sociale) »(20). Il existe de nombreuses étiologies possibles de la démence : la maladie d'Alzheimer déjà évoquée, maladie vasculaire, dégénérescence lobaire fronto-temporale, maladie à corps de Lewy, lésions cérébrales traumatiques, usage d'une substance, infection par le VIH, maladie à prions, maladie de Parkinson, maladie de Huntington. Il s'agit d'un diagnostic différentiel, c'est-à-dire que l'on doit exclure la possibilité que les troubles neurocognitifs majeurs et légers soient dûs à une autre cause : par exemple un état confusionnel (delirium), une intoxication par une substance (troubles temporaires), un handicap intellectuel, la schizophrénie, une amnésie dissociative, un trouble dépressif, un trouble bipolaire, ainsi que le déclin cognitif lié à l'âge.

b. Outils cliniques d'évaluation globale

Il existe plusieurs outils pour évaluer un trouble cognitif et son caractère progressif. Ils permettent d'assister les cliniciens dans le jugement des critères diagnostiques.

La CDR ou « clinical dementia rating » est une échelle numérique utilisée en clinique pour quantifier les symptômes utiles au diagnostic tel que défini dans le DSM-IV. Malgré sa subjectivité il s'agit d'un outil simple et très répandu permettant une évaluation globale du patient dans les différents stades de la démence. L'échelle est divisé en 5 : 0 pour l'absence de symptômes, 0,5 pour des symptômes très légers, 1 pour une démence légère, 1,5 pour une démence modérés et 2 pour une démence grave(21).

Le MMSE ou « mini mental state examination » est un test neuropsychologique d'évaluation globale de la cognition. Ce test à l'avantage d'être objectif dans l'évaluation et il est équivalent dans tous les pays. Il comprend 30 questions sur l'orientation, l'attention, le calcul, la mémoire et le langage. Le score va de 0 à 30(22).

c. Évaluations neuropsychologiques des domaines cognitifs

Les tests neuropsychologiques ne sont pas mentionnés dans les recommandations diagnostiques du DSM-V, ils sont utilisés pour évaluer les performances cognitives des patients et classer les troubles cognitifs légers, en particulier dans le cadre d'études. Différents domaines sont évalués afin de déterminer par exemple si la mémoire est affectée et définir le caractère multi-domaine ou non du trouble cognitif. La majorité des tests disposent de scores de références en fonction de l'âge, du niveau d'étude et possiblement d'autres caractéristiques lorsque celles-ci sont pertinentes. L'écart entre la performance du patient et le score moyen de référence est ensuite utilisé pour juger de l'atteinte ou non des domaines cognitifs correspondants. On distingue généralement 4 domaines cognitifs possiblement affectés dans le cadre de la démence : la mémoire épisodique, le langage, la fonction exécutive et la fonction visio-spatiale(23).

Une atteinte de la mémoire épisodique se manifeste par une difficulté à apprendre et se souvenir de nouvelles informations, c'est-à-dire de mémoire à court terme. Il s'agit souvent du premier domaine affecté dans la maladie d'Alzheimer. L'atteinte du langage se traduit par des difficultés à nommer des objets ou des animaux qui sont des informations faisant partie de la mémoire à long terme. Les fonctions exécutives incluent les compétences de manipulation de l'information, de la mémoire à court terme et de l'attention qui nous permettent de planifier et de réaliser des actions. Enfin les fonctions visuo-spatiales permettent de percevoir notre environnement et d'utiliser les capacités d'imagerie mentale pour se souvenir par exemple d'une image ou d'un lieu ainsi que se projeter mentalement dans un environnement.

3. Histopathologie

a. Notions anatomiques

Le système nerveux central comprend le cerveau (situé dans la tête et protégé par le crâne) et la moelle épinière (situé dans la colonne vertébrale). Le cerveau peut être différencié en 2 principaux tissus. La substance grise est la partie la plus externe, elle forme le cortex cérébral, c'est là que l'on retrouve les corps cellulaires des neurones. La substance blanche plus interne se compose essentiellement des axones des neurones : il s'agit des fibres

nerveuses qui vont conduire l'information. Les informations sont générées au niveau du cortex cérébral puis transmises à une autre zone du cerveau ou du corps le long de l'axone (la substance blanche). Les autres cellules qui composent le cerveau sont majoritairement des cellules gliales qui ont un rôle de soutien.

Le cerveau comprend deux hémisphères, droit et gauche, et chaque hémisphère peut être subdivisé en quatre lobes. Les lobes frontaux sont les plus volumineux et sont impliqués dans la parole, la pensée, les émotions, le jugement et les comportements sociaux. Les lobes temporaux sont impliqués dans l'interprétation et la reconnaissance des sons. Les lobes pariétaux sont impliqués dans le ressenti du toucher et de la douleur ainsi que la proprioception et le goût. Les lobes occipitaux sont les plus petits et sont impliqués dans l'interprétation et la formation d'images visuelles, et l'ouïe.

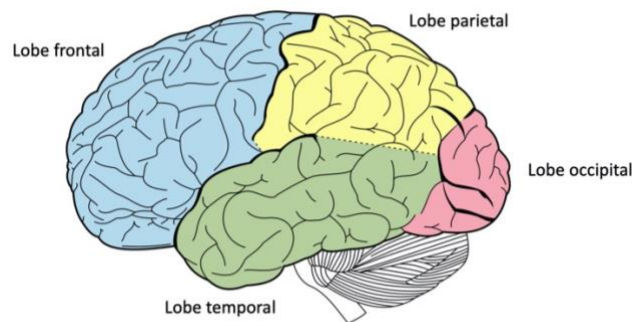


Figure 4: Lobes du cortex cérébral (source: Wikimedia Commons CC 3.0)

L'ensemble du système nerveux central est protégé par les méninges qui sont constitués de 3 couches tissulaires. La dure-mère qui est la plus externe et la plus épaisse, l'arachnoïde qui est une membrane intermédiaire, et la pie-mère qui est la couche la plus interne. Le liquide céphalo-rachidien protège cet ensemble et apporte les nutriments aux cellules, il circule dans l'espace sous-arachnoïdien où circulent aussi de petits vaisseaux sanguins et capillaires qui vont permettre un système d'échange d'éléments nutritifs et de déchets organiques entre le sang et les cellules du cerveau, on appelle ce système la barrière hémato-encéphalique.

Le système limbique est un ensemble de structures situé sur les parties internes du cortex cérébral (entre les 2 hémisphères cérébraux), il a un rôle important dans le comportement, les émotions et la formation de la mémoire grâce à l'hippocampe.

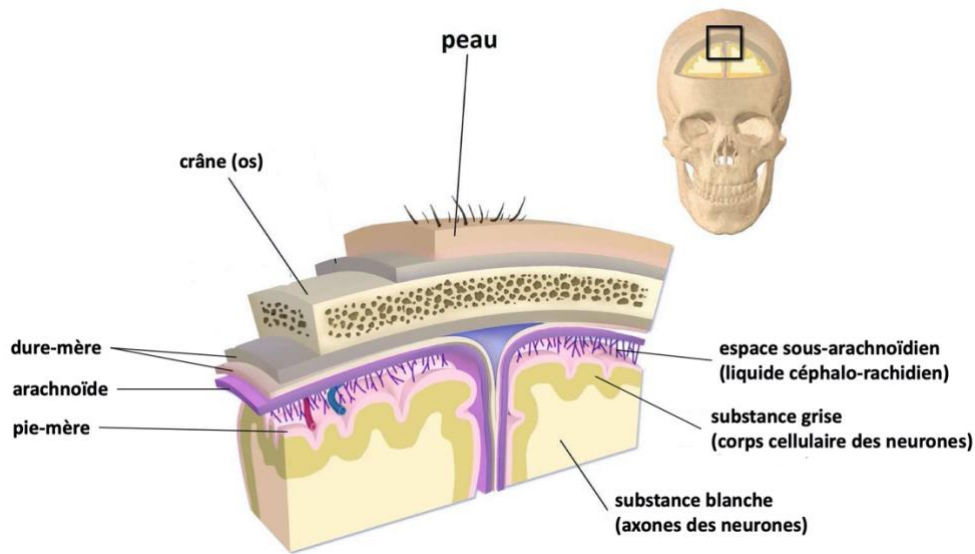


Figure 5: Représentation schématique des méninges et du cerveau (source: Blausen Medical, BruceBlaus, Wikimedia Commons, CC 3.0)

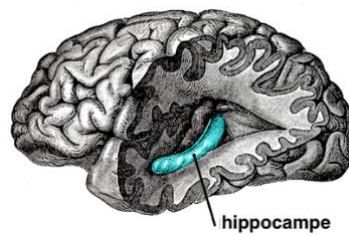


Figure 6: Représentation tridimensionnelle d'un cerveau humain avec l'hippocampe, structure du système limbique sur la partie interne du cortex cérébrale (source: Wikimedia Commons - Henry Gray (1918) « Anatomy of the Human Body »)

b. La maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer se caractérise à l'examen anatomo-pathologique par deux types de lésions spécifiques, les formations de plaques séniles par l'agrégation de protéines amyloïdes et les formations fibrillaires de protéines tau.

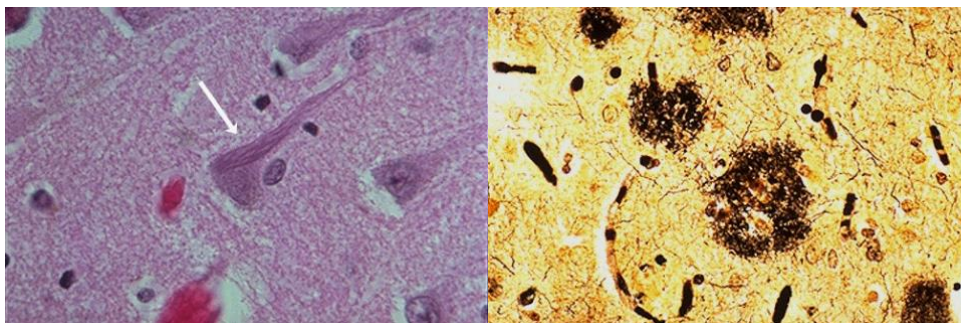


Figure 7: Images en microscopie histochimique de formation neurofibrillaire (gauche) et de plaques amyloïdes (droite). (Source: The Internet Pathology Laboratory - <https://webpath.med.utah.edu/>)

La principale hypothèse physiopathologique de la maladie d'Alzheimer est la cascade amyloïde. Les protéines β amyloïdes sont présentes dans le liquide céphalo-rachidien et le milieu extracellulaire du cortex cérébral, un défaut de clairance de ces protéines pourrait être responsable de leurs dépôts sous la forme d'agrégations protéiques (les plaques séniles). Les plaques affectent ensuite les communications cellulaires de leur environnement de manière directe ou de manière secondaire par suite d'une réponse inflammatoire des cellules gliales (les cellules gliales forment l'environnement des neurones). Les protéines tau situées à l'intérieur des neurones sont alors hyper-phosphorylées, c'est-à-dire suractivées. Celles-ci sont impliquées dans la formation des neurofilaments qui ont un rôle de structuration et de transport cytoplasmique le long des axones des neurones. L'hyper-phosphorylation des protéines tau déstabilise les fonctions cellulaires des neurofilaments et provoque l'altération des axones des neurones. Les neurones deviennent dégénérés et meurent provoquant une atrophie du cortex cérébral (24).

Plusieurs critères ont été développés pour évaluer la présence de lésions de types Alzheimer, par exemple les stades de Braak sont utilisés pour la classification des enchevêtrements neurofibrillaires en fonction de leur diffusion dans le cerveau. Le stade 0 qui correspond à l'absence de formation neurofibrillaire, les stades I et II où les lésions sont localisées au niveau des régions entorhinales (il s'agit d'une petite région située au niveau du cortex interne), les stades III et IV où les lésions s'étendent à l'hippocampe et les régions qui l'entourent, et les stades V et VI où les lésions s'étendent la partie externe du cortex cérébral (25).

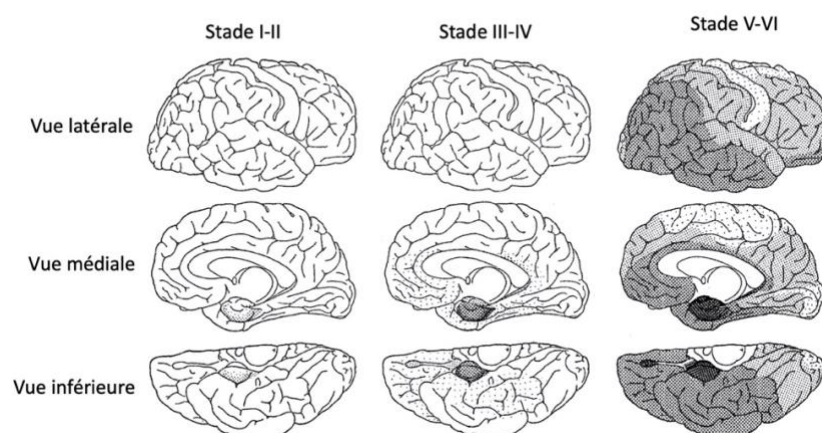


Figure 8: Représentation schématique des stades de Braak qui décrivent l'évolution de la localisation et de la densité des lésions neurofibrillaires (Source : adapté et traduit en français de Braak, H. & Braak, E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.* 82, 239–259 (1991))

c. La démence vasculaire

Les démences vasculaires sont caractérisées par la présence de lésions vasculaires. Le diagnostic de la démence vasculaire est généralement posé en l'absence de lésions de type Alzheimer et lorsqu'il existe un antécédent cérébrovasculaire qui pourrait expliquer la survenue de la démence. Par exemple lorsque des troubles cognitifs sont identifiés dans les 3 mois suivants un accident vasculaire cérébral qui est un évènement soudain, le diagnostic de la démence vasculaire est plus ou moins clair. Cependant la relation entre les symptômes cliniques et la présence d'anomalies cérébrovasculaires peut être beaucoup plus progressive et moins évidente.

La maladie des petits vaisseaux peut être considérée comme la cause la plus commune de la démence vasculaire. Il s'agit d'un syndrome qui se caractérise par des changements structuraux au niveau de la substance blanche et de la substance grise sous-corticale. Il existe différents types de lésions dont les lésions de la substance blanche (leukoariose), les lacunes, les micro-saignements, les petits accidents vasculaires cérébraux hémorragiques, la visualisation possible d'espaces perivasculaires. Ces lésions sont généralement différenciées par leur aspect et leur localisation à l'aide d'un examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM)(26). D'abord considérées comme distinctes, les relations entre les différentes lésions sont variables et des auteurs suggèrent qu'elles pourraient être plus corrélées qu'on ne le pensait et représenter les marqueurs d'une évolution globale de la maladie des petits vaisseaux cérébraux(27).

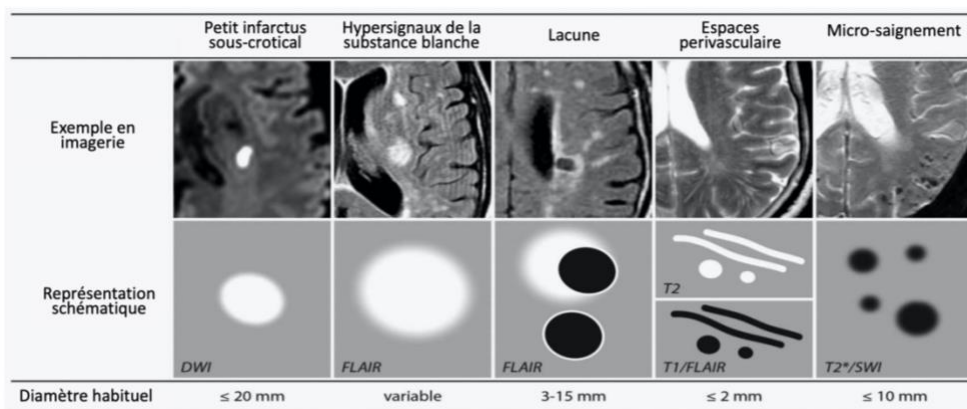


Figure 9: Exemple d'images et représentation schématique des différents changements structuraux associés à une maladie des petits vaisseaux cérébraux (source : Adapté et traduit en français de Shi, Y. & Wardlaw, J. M. Update on cerebral small vessel disease: A dynamic whole-brain disease. Stroke and Vascular Neurology 1, (2016))

Les leukoarioses sont identifiées à l'IRM par les hypersignaux de la substance blanche et sont utilisés comme le principal marqueur de la maladie des petits vaisseaux, ils sont identifiés comme des zones hyperintenses où le signal de l'IRM apparaît blanc(28). La modification du signal est dû à des changements structuraux de la substance blanche qui modifient sa teneur en eau. Ils sont un prédicteur important du déclin cognitif(29), une méta-analyse récente a identifié 11 cohortes en population générale où les hypersignaux de la substance blanche étaient associés à un risque augmenté de développer une démence(30).

4. Biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer

Les lésions spécifiques de la maladie d'Alzheimer étaient auparavant uniquement visibles à l'aide de techniques en anatomopathologie. Au cours de la dernière décennie, l'essor des techniques d'imageries telles que l'Imagerie par Résonance Magnétique et la tomographie par émission de positrons (scanner) a permis de mettre en évidence, in vivo, différents biomarqueurs d'intérêt. Les analyses biologiques ont aussi évolué et permettent d'étudier indirectement le développement des lésions spécifiques de la maladie d'Alzheimer en mesurant les protéines présentes dans le liquide céphalo-rachidien.

a. Liquide céphalo-rachidien

L'analyse des concentrations en protéines du liquide céphalo-rachidien renseigne sur des marqueurs biologiques de la maladie d'Alzheimer fréquemment utilisés dans le cadre de recherches biomédicales. Il existe différents peptides amyloïdes qui ont des tailles différentes (nombre d'acides aminés) en fonction du clivage de la protéine précurseur. 2 peptides sont généralement dosés : l'amyloïde β 40 dont la concentration augmente avec le développement de la pathologie et l'amyloïde β 42 dont la concentration diminue. La concentration en protéines amyloïde β 42 et le ratio amyloïde β 42/ amyloïde β 40 sont reconnus comme des biomarqueurs valides de l'état pathologique associé à la déposition de plaques amyloïdes(31).

Les concentrations en protéines tau et tau phosphorylées peuvent aussi être dosées dans le liquide céphalo-rachidien : elles augmentent avec le développement de la pathologie. La concentration en protéine tau phosphorylées est généralement utilisée comme marqueur de lésions neurofibrillaires (ce sont les protéines tau suractivées) et la concentration en

protéines tau totale (phosphorylées et non-phosphorylées) est généralement utilisée comme marqueur de neurodégénération(32).

Le prélèvement de liquide céphalo-rachidien peut se faire par ponction lombaire en passant une aiguille entre les 3^{ème} et 4^{ème} ou entre les 4^{ème} et 5^{ème} vertèbres lombaires. L'acte peut être douloureux et il existe un faible risque d'infection.

b. Imagerie cérébrale

Il existe de nombreux marqueurs d'imagerie cérébrale mais je vais introduire ici seulement une liste non exhaustive de biomarqueurs utiles pour la compréhension de la partie V de ce mémoire.

L'hippocampe est une structure du cerveau fondamentale à la formation de la mémoire. Avec le cortex entorhinal il fait partie des régions où l'on retrouve la présence de lésions neuropathologiques en premier. Il existe plusieurs changements structuraux dans le cadre d'une maladie d'Alzheimer et ceux-ci se différencient des conséquences d'un vieillissement « normal ». L'atrophie de l'hippocampe chez les patients Alzheimer est connue depuis plusieurs décennies, il a été montré que le volume de l'hippocampe à l'IRM est fortement corrélé au score obtenu au MMSE(33). Il est couramment utilisé comme biomarqueur de neurodégénération.

L'épaisseur corticale est aussi un marqueur important dans la maladie d'Alzheimer. La mort des neurones va entraîner une atrophie de la substance grise et une réduction de l'épaisseur du cortex. La perte de matière grise au niveau du cortex externe est observée dans le cas de maladies neurodégénératives, plusieurs régions du cortex semblent particulièrement affectées dans le cas d'une maladie d'Alzheimer(34).

Pour évaluer de façon plus globale l'atrophie du cerveau on peut utiliser la fraction parenchymale. On peut diviser le volume total occupé par le cerveau en 3 grands groupes tissulaires : la substance grise, la substance blanche et le liquide céphalo-rachidien. La fraction parenchymale est la proportion de volume occupé par les substances blanches et grises par rapport au volume cérébral total. En effet, les volumes atrophiés par la perte de matière cérébrale sont remplacés par du liquide céphalo-rachidien. La fraction parenchymale diminue avec le développement de la pathologie.

La mort des cellules va aussi entraîner des diminutions localisées du métabolisme, puisque les cellules ne vont plus consommer d'énergie (c'est-à-dire du glucose) il est possible d'évaluer le métabolisme glucidique à l'aide d'une TEP. Le radiomarqueur utilisé pour visualiser cette activité cellulaire est un analogue fluorescent du glucose le 5-fluorodesoxyglucose. L'examen est couramment nommé TEP FDG(35). D'autres radiomarqueurs spécifiques peuvent être couplés aux scanners TEP pour visualiser les plaques amyloïdes et les formations neurofibrillaires in vivo. Les méthodes quantification en TEP utilisent le calcul du SUVr (« standardized uptake value ratio »). Il s'agit du rapport de l'intensité du signal sur l'intensité d'un signal de référence ajustée sur la dose injectée et le poids du participant.

5. Facteurs de risque de démence

Il existe des facteurs de risque établis de démence tout au long de la vie, certains génétiques présents dès la naissance, le niveau d'éducation intervient dans les premières années de vie, d'autres comme les facteurs de risque cardiovasculaires pourraient jouer un rôle à un âge moyen de la vie et certains facteurs de risque pourraient jouer un rôle à des âges plus avancés, ce serait par exemple le cas de facteurs comportementaux comme l'isolement social et l'inactivité physique(3).

Facteurs de risques non-modifiables

L'âge est le principal facteur de risque de la démence. Il fait partie des facteurs de risque sur lesquels on ne peut pas agir à l'aide de mesures préventives. Le cas incidents de démences augmente exponentiellement à partir de 65 ans, 80% des cas sont âgés de plus de 75 ans(36). Il existe aussi certains facteurs génétiques parmi lesquels le gène l'apolipoprotéine E est le plus important. La présence de l'allèle epsilon 4 est un facteur de risque de démence et plus particulièrement de type Alzheimer. La présence de cet allèle augmenterait le nombre de cas incidents de 7%(3).

Niveau d'étude

Un niveau d'éducation plus faible est associé à un risque de démence plus grand. Cette association est très régulièrement retrouvée dans les études sur la démence. Elle a permis de développer le concept de réserve cognitive, il s'agit d'une hypothèse qui stipule que les

activités intellectuelles stimulantes génèrent une capacité de résilience du cerveau. A niveau de pathologie égal, les personnes avec des niveaux d'étude élevé sont moins atteints par les déficits cognitifs, soit parce qu'ils ont une réserve de neurones plus importante, soit parce qu'ils ont des capacités adaptives plus développées(37).

Facteurs de risques vasculaires

L'hypertension est le plus important des facteurs de risque vasculaires de la démence mais on retrouve aussi le diabète et l'obésité. Ces 3 pathologies sont régulièrement des comorbidités chez des personnes à risque de démence.

6. Modèle théorique de la dynamique de la maladie d'Alzheimer

Jack et al. (38) ont proposé un modèle théorique centré sur l'hypothèse amyloïde pour décrire la dynamique des biomarqueurs impliqués dans le développement de la maladie d'Alzheimer. La Figure 9 représente ce modèle théorique, l'abscisse est le temps de la maladie qui pourrait vraisemblablement s'étendre sur plusieurs décennies, l'ordonnée correspond au niveau d'anormalité du biomarqueur c'est-à-dire son évolution dans le sens d'une aggravation de la pathologie. Dans ce modèle la cascade amyloïde, mesurée via le liquide céphalo-rachidien (concentrations des protéines amyloïdes $A\beta_{42}$ et tau) et l'imagerie TEP amyloïde (radiomarqueur fixant les plaques amyloïdes), interviennent en premier, suivis par les phénomènes neurodégénératifs qui causent la mort des neurones et une atrophie cérébrale (IRM et TEP FDG). Il en résulte les manifestations cliniques se traduisant par un déclin cognitif.

Une des limites de l'hypothèse de la cascade amyloïde est à l'absence de correspondance parfaite entre le statut clinique et la sévérité de la neuropathologie. Il existe des individus avec un neuropathologie d'Alzheimer présente qui ne développent jamais de symptômes cliniques de démence, alors que d'autres individus avec une neuropathologie peu présente développent une démence. L'absence d'une relation forte pourrait être due à l'existence d'une réserve cognitive ou d'étiologies multiples. Par exemple la maladie des petits vaisseaux a une prévalence importante dans la population vieillissante et de fait elle survient couramment chez les patients atteints de démence de type Alzheimer. Lorsque que le diagnostic s'appuie à la fois sur la présence de lésions de type Alzheimer et la présence de lésions cérébrovasculaires, on parle de démence mixte. La composante vasculaire n'apparaît pas dans le modèle de Jack et al. Son rôle pourrait être en réalité sous-estimé chez les patients

diagnostiqués avec une démence de type Alzheimer pure. Une récente étude suggérait que le risque de démence était 2 fois plus élevé chez les personnes qui présentaient à la fois des lésions de type vasculaires et des lésions spécifique de la maladie d'Alzheimer comparé aux patients qui ne présentaient que des lésions spécifiques de la maladie d'Alzheimer(39). En réalité une grande majorité des cas de démences pourrait être d'étiologies multiples(40).

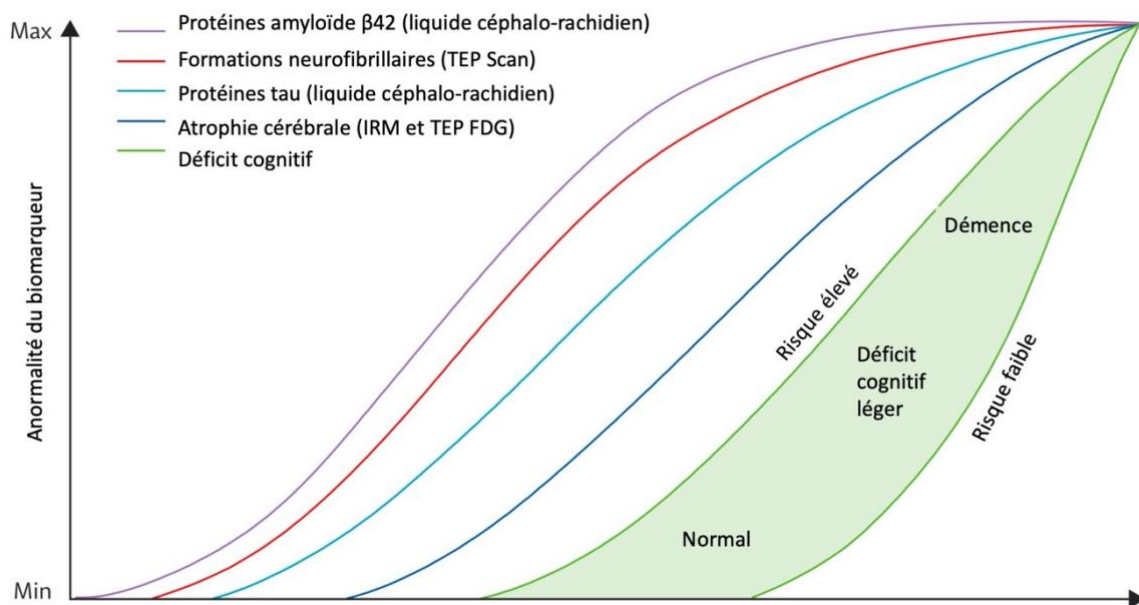


Figure 10: Modèle théorique de la dynamique des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer. Adapté en français de Jack, C. R. et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: An updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol.* **12**, 207–216 (2013).

7. Données épidémiologiques

Il est difficile d'évaluer précisément la prévalence et l'incidence du nombre de cas de démence en France. La définition même de la pathologie dans la population générale n'est pas homogène et il n'existe pas de registre ni de système de surveillance épidémiologique fiable. Les estimations sont généralement obtenues à partir d'échantillons représentatifs ou non de la population générale, notamment les données de différentes cohortes.

En 2016 un groupe de chercheurs de Santé Publique France et de l'université Paris-Saclay a essayé d'estimer le nombre de démences en France en se basant sur les données du système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie (Sniiram) et le programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI)(41). Ce système récolte l'ensemble des informations relatives aux prestations de santé remboursées de façon

anonyme de tous les assurés d'un régime d'assurance maladie en France (environ 98% de la population).

Les chercheurs ont pu à l'aide d'algorithmes identifier les patients concernés par une maladie d'Alzheimer ou maladie apparentée en se basant sur le remboursement de médicaments spécifiques, les affections longue durée (ALD) ou les recours hospitaliers concernant le diagnostic d'une maladie d'Alzheimer ou démence apparentée. Je ne l'ai pas mentionné mais il existe 4 molécules prescrites dans le cadre d'une prise en charge de la maladie d'Alzheimer, elles ne sont plus remboursées depuis 2018 suite aux recommandations de la HAS sur l'inefficacité de ces médicaments.

Ils ont pu identifier 524 770 cas de démences, âgés de plus de 40 ans, vivants au 31 décembre 2014 et affiliés au régime général. L'extrapolation de leurs résultats permet d'estimer le nombre de cas dans la population française à 770 000. Le taux de prévalence calculé avec les données du Sniiram augmente fortement avec l'âge il est de 0,21% entre 50 et 59 ans, de 0,38% entre 60 et 64 ans, de 0,74% entre 65 et 69 ans, de 3,02% entre 70 et 79 ans, de 12,35% entre 80 et 89 ans puis de 25,17% à plus de 90 ans. Cependant la prévalence pour les plus de 70 ans est sous-estimée de 1,6 fois par rapport à ce qui était attendu si on prend les données de la cohorte française PAQUID en référence. La différence peut s'expliquer du fait que dans l'étude de SPF les critères d'identification suggèrent que la démence soit diagnostiquée et que la personne ait recours aux soins pour être présent dans les bases de données du Sniiram alors que les études de cohorte peuvent identifier des cas qui n'ont pas besoin d'une prise en charge.

Plusieurs travaux ont montré une diminution significative de l'incidence de la démence en Europe au cours des 20 dernières années : aux Pays-Bas(42), en Suède(43), au Royaume-Uni(44) et en Espagne(45). En France les données de la cohorte PAQUID et les données de la cohorte 3C-Bordeaux ont permis de mettre en évidence une diminution significative de la démence chez les femmes entre 1990 et 2010 (46). Cette diminution de l'incidence pourrait être expliquée par l'amélioration du niveau d'étude ainsi qu'une meilleure prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires et une meilleure hygiène de vie. Il existe une limite méthodologique potentielle dans les études sur l'évolution de l'incidence, liée à l'évolution des définitions des démences dues à la maladie d'Alzheimer et des autres démences au cours du temps.

IV. Impact des traitements antihypertenseurs sur le risque de démence

L'hypertension artérielle semble d'une part être associée aux maladies des petits vaisseaux cérébraux(47) et d'autre part associée à l'accélération du déclin cognitif(48). Des travaux ont été réalisés dans le but de déterminer si les traitements antihypertenseurs pourraient être utilisés en prévention de la démence.

Lorsque l'on s'intéresse aux aspects de causalité dans le domaine de la recherche biomédicale, la référence pour mettre en évidence l'effet d'un traitement sur la survenue d'un évènement d'intérêt est incontestablement l'essai clinique randomisé.

Dans le cas de la maladie d'Alzheimer et plus généralement de la démence il est très difficile de mettre en place des essais cliniques randomisés. La première complication est liée au diagnostic qui se fait par une caractérisation d'un déclin cognitif progressif qui intervient tardivement dans l'histoire naturelle de la maladie. Il est difficile d'identifier les patients à un stade précoce de la maladie. De plus les lésions cérébrales et affections neurodégénératives sont déjà présentes et sont probablement irréversibles puisque qu'il semblerait que le cerveau adulte soit dépourvu de neurogénèse (capacité à former de nouveaux neurones) (49). Ce qui rend l'évaluation d'une efficacité thérapeutique complexe.

Pour étudier de manière optimale l'efficacité des traitements antihypertenseurs sur la survenue de la démence il faut un essai clinique randomisé incluant un grand nombre de personnes pour avoir une puissance statistique satisfaisante. Les connaissances actuelles suggèrent que le rôle de l'hypertension sur le risque de démence est majoritairement présent à la moitié de la vie, de 45 à 65 ans(3), ce qui implique de suivre les participants pendant une longue période de temps pour observer suffisamment de cas incidents. Le coût financier d'un tel essai clinique serait très important. Plusieurs essais cliniques randomisés ont déjà été réalisés. Les résultats d'une analyse dans le cadre de l'étude « Systolic Hypertension in Europe » supportent l'hypothèse d'un bénéfice de la réduction de la pression artérielle(50). L'étude « Hypertension in the Very Elderly trial » a également trouvé des résultats concordants sans qu'ils ne soient statistiquement significatifs. Une des limites de ces études était le délai de suivi moyen des participants qui était relativement court (respectivement de 2 ans et de 2,2 ans). Je vais détailler 2 autres études qui ont été réalisées récemment et dont

les résultats sont également en faveur d'un bénéfice du contrôle de la pression artérielle sur le risque de démence.

1. Méta-analyse de données observationnelles en population générale

Un travail collaboratif portant sur une méta analyse sur données individuelles a été publié récemment(51). L'objectif de ce travail était d'étudier si l'utilisation de différentes classes thérapeutiques de médicaments antihypertenseurs pourrait réduire le risque de démence. Les auteurs ont identifié les études de cohortes selon des critères précis afin de réaliser une méta-analyse sur l'ensemble des données à l'échelle individuelle.

Les études de cohortes éligibles devaient inclure au moins 2000 participants de manière prospective, recueillir les données sur les cas de démences et de décès incidents au cours d'un suivi d'au moins 5 ans, ainsi que recueillir les données de mesures de pressions artérielles et d'utilisation de médicaments antihypertenseurs. Les différentes définitions et méthodes ont été harmonisées au mieux entre les cohortes. Parmi les critères d'inclusion dans la méta-analyse les participants devaient être âgés d'au moins 55 ans au moment de l'inclusion dans les cohortes respectives, ne pas être dément, et ne pas avoir d'informations manquantes concernant les mesures de pression artérielle et de traitements.

Ils ont étudié les 5 principales classes thérapeutiques de médicaments antihypertenseurs : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II, les bêtabloquants, les inhibiteurs des canaux calciques et les diurétiques. Les analyses ont été stratifiées sur la mesure de la pression artérielle de manière à séparer les participants avec une pression artérielle normale (pression artérielle systolique < 140 mmHg ou pression artérielle diastolique < 90 mmHg) des participants avec une pression artérielle élevée (non contrôlée) (pression artérielle systolique \geq 140 mmHg ou pression artérielle diastolique \geq 90 mmHg).

L'analyse principale consistait à utiliser un modèle de régression à risque proportionnel (modèle de Cox) pour déterminer les différents risques relatifs (RR) de l'usage des médicaments antihypertenseurs sur le risque de démence et de maladie d'Alzheimer.

Six cohortes ont été incluses. La population d'analyse comptait 31090 participants compte tenu des critères d'inclusion répartis en 15553 participants avec une pression

artérielle normale et 15537 avec une pression artérielle élevée. Selon les cohortes, l'âge moyen des participants à l'inclusion variait de 59,4 ans à 76,9 ans et la proportion de prise de médicaments antihypertenseurs de 32,5% à 62,1%. Parmi les 5 classes thérapeutiques les proportions d'usage en monothérapie ou en association étaient les suivantes : bêtabloquants (43,5%), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (37,6%), les diurétiques (35,3%), les inhibiteurs des canaux calciques (25,5%), les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (11,5%).

Les résultats ont montré des différences statistiquement significatives. Parmi les participants avec une pression artérielle élevée ceux qui prenaient un traitement antihypertenseur (toutes classes thérapeutiques confondues) avait un risque diminué de 12% (RR = 0,88 ; CI95% = 0,79-0,98) de développer une démence et un risque diminué de 16% (RR = 0,84 ; CI95% = 0,73-0,97) d'être diagnostiqué avec une démence de type Alzheimer, par rapport aux participants qui ne prenaient aucun traitement antihypertenseur. A l'inverse parmi les participants avec une pression artérielle normale, le risque de survenue d'une démence et de diagnostic d'une maladie d'Alzheimer n'était pas différent selon que les participants prenaient un traitement antihypertenseur ou non. Aucune des 5 classes thérapeutiques prise en monothérapie n'a montré de diminution significative du risque de démence ou de maladie d'Alzheimer par rapport à l'absence de traitement.

La construction des groupes de stratification de cette analyse implique qu'à l'exception de potentielles mauvaises classifications des participants, le groupe avec une pression artérielle normale est composé de participants sans hypertension ou avec une hypertension contrôlée (par un ensemble de mesures hygiéno-diététiques ou la prise d'un traitement antihypertenseur) et le groupe avec une pression artérielle élevée est composé de participants avec une hypertension non prise en charge ou avec une hypertension non contrôlée malgré une prise en charge médicale. Cette approche stratifiée permet de différencier l'effet potentiel des traitements antihypertenseurs (traitement vs absence de traitement) et l'effet potentiel de la pression artérielle (hypertension vs absence d'hypertension). On pourrait s'attendre dans le cas d'un effet protecteur intrinsèque aux médicaments antihypertenseurs à observer un effet potentiellement plus important parmi les participants avec une pression artérielle normale or les résultats ont montré l'absence de différences sur le risque de démence. De plus aucune des classes thérapeutiques n'a été

retrouvée supérieure aux autres pour diminuer le risque de démence parmi les participants avec une pression artérielle élevée.

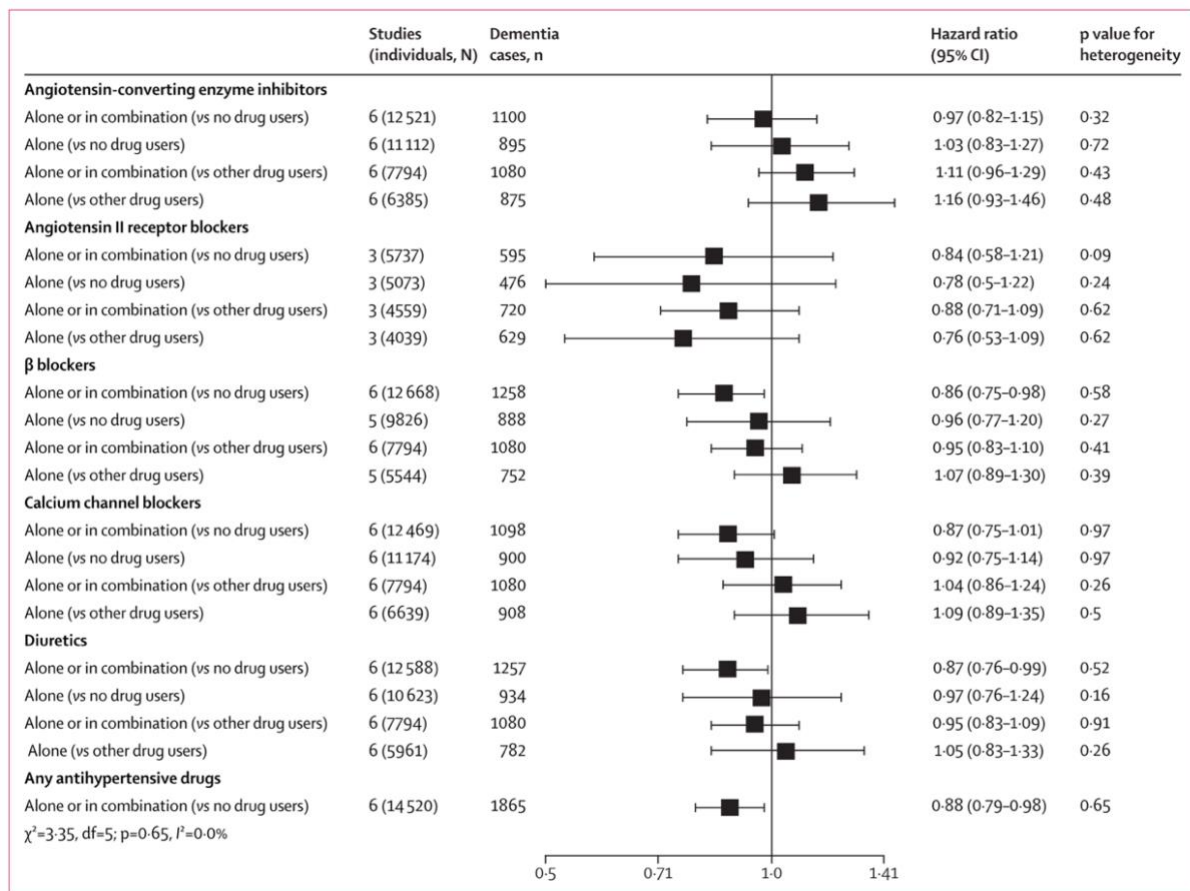


Figure 11: Associations entre l'usage de médicaments antihypertenseurs et l'incidence de démence parmi les individus hypertendus (source: Ding, J. et al. Antihypertensive medications and risk for incident dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies. *Lancet Neurol.* 19, (2020)).

2. L'essai clinique SPRINT MIND

Il n'existe pas à ce jour d'essai clinique spécifiquement conçu pour étudier l'efficacité des traitements antihypertenseurs sur le risque de démence mais les investigateurs de l'essai clinique « Systolic Blood Pressure Intervention Trial » (SPRINT) ont pu étudier la question en critères de jugement secondaires. Le protocole de l'essai a été pensé pour étudier l'effet d'un contrôle intensif de la pression artérielle sur le risque de survenue de maladie cardiovasculaire, mais parmi les critères secondaires plusieurs indicateurs des fonctions cognitives ont été étudiés, de même que les maladies rénales(52).

Les participants inclus dans l'étude étaient âgés d'au moins 50 ans et avaient une pression artérielle systolique entre 130 mmHg et 180 mmHg. Les personnes vivant dans une

institution et celles qui étaient diagnostiquées démentes ou qui prenaient un traitement pour la démence étaient exclues. Les participants ont été aléatoirement divisés en 2 groupes selon la stratégie de prise en charge de la l'hypertension : intensive avec un objectif de pression artérielle systolique inférieure à 120 mmHg (N = 4678) ou standard avec un objectif de pression artérielle systolique inférieure à 140 mmHg (N = 4683). Les variables d'intérêts étaient la survenue d'une démence probable et la survenue d'un déficit cognitif léger. Le suivi médian des participants était de 5,11 ans. Ce suivi médian incluait une période médiane d'intervention thérapeutique de 3,34 ans.

Au cours du suivi, l'écart entre les 2 groupes de traitement a été suffisamment important pour que les investigateurs concluent à une forte diminution du risque de maladie cardiovasculaire et de mortalité toutes causes confondues. Pour des raisons éthiques l'intervention clinique a donc été arrêtée prématurément et la plupart des évaluations cognitives planifiées à 4 ans de suivi n'ont pas été réalisées. Une visite clinique a cependant été ajoutée 2 à 3 ans après l'arrêt prématuré pour les besoins de l'analyse sur la cognition.

Les auteurs ont utilisé un modèle de régression à risques proportionnels (modèle de Cox) pour calculer les risques relatifs entre les groupes pour 4285 participants dans le groupe de traitement standard et 4278 participants dans le groupe de traitement intensif avec au moins 1 évaluation cognitive. Les participants étaient âgés en moyenne de 67,9 ans. La figure 8 représente les courbes des incidences cumulées de démence probable en fonction temps de suivi et du groupe de traitement. Les intervalles de confiance ne permettent pas de mettre en évidence de différence significative (RR = 0,83, CI = 0,67-1,04) mais on observe une tendance en faveur d'une efficacité du traitement intensif de l'hypertension artérielle sur le risque de survenue d'une démence probable 17% inférieur.

Malgré l'absence de significativité statistique, quelques éléments peuvent suggérer le bénéfice d'un contrôle intensif de la pression artérielle systolique. Le risque de déficit cognitif léger était significativement réduit avec la stratégie intensive (RR = 0.81, IC = 0,69-0,95). Ensuite la pression artérielle systolique était en moyenne de 121,6 mmHg dans le groupe de traitement intensif et de 134.8 mmHg dans le groupe de traitement standard au moment de l'arrêt prématuré de l'étude. Cet écart entre les 2 groupes s'est réduit de 13,3 mmHg à 6,4 mmHg au moment où a été réalisée la visite supplémentaire, on peut se demander si la différence d'incidence de démence probable aurait pu être plus importante si les

interventions n’avaient pas été arrêtées. Enfin l’analyse souffre d’un manque de puissance statistique puisque la taille des groupes de traitement n’a pas été calculée pour détecter en conséquence l’incidence des démences.

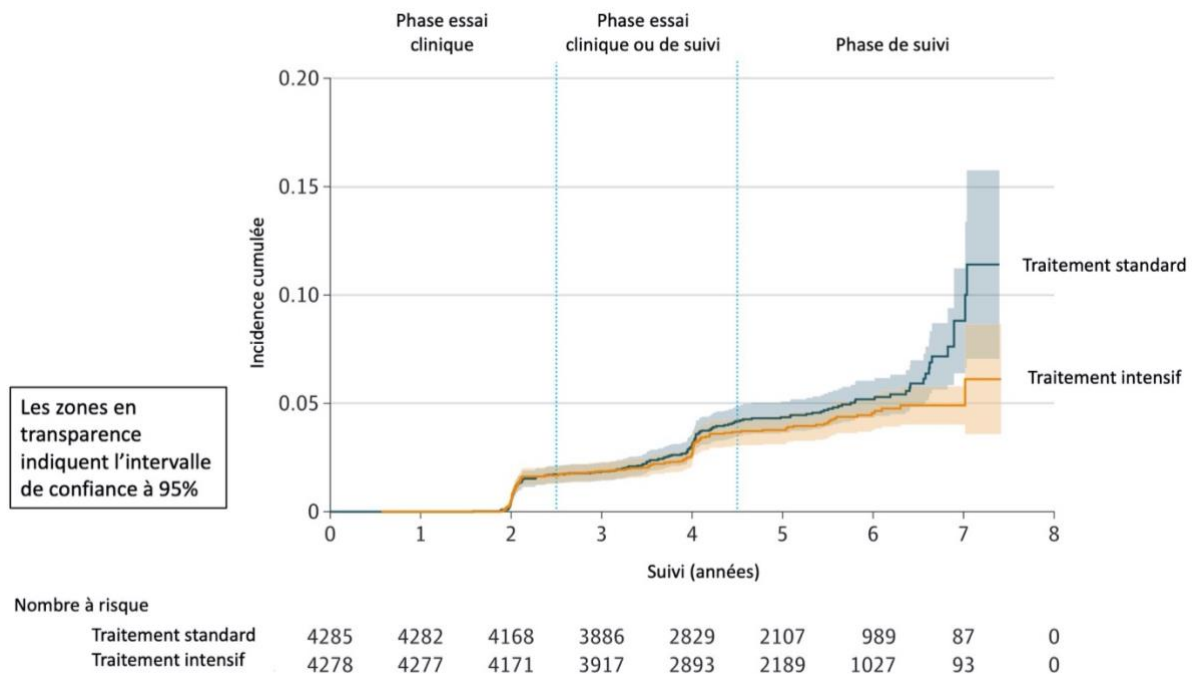


Figure 12: Courbe des incidences cumulées de démence probable dans les groupes de traitement standard et intensif de l’hypertension artérielle. (source : Williamson, J. D. et al. *Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: A Randomized Clinical Trial.* JAMA - J. Am. Med. Assoc. 321, 553–561 (2019).)

3. Hypothèses de mécanismes

L’association entre l’hypertension et démence est étudiée depuis plus d’une décennie. L’hypertension artérielle est aujourd’hui reconnue comme un facteur de risque de démence par la communauté scientifique. L’importance clinique de cette association dans l’histoire naturelle de la maladie est débattue. L’hypertension est un facteur de risque cardio-vasculaire qui a été largement étudié, elle est connue pour affecter dans l’organisme de nombreux organes, tissus et voies de communications cellulaires. Les mécanismes impliqués dans l’association entre hypertension et risque de démence restent insuffisamment compris. La contribution vasculaire, qui inclut l’hypertension artérielle, dans le cadre de la maladie d’Alzheimer pourrait ainsi être simplement additive ou résulter d’une interaction avec les mécanismes physiopathologiques liés à la cascade amyloïde.

L’hypertension pourrait provoquer des modifications des vaisseaux cérébrovasculaires au niveau des petites artérioles et de la barrière hémato-encéphalique. Ces

dysfonctionnements pourraient favoriser le développement de la maladie des petits vaisseaux cérébraux, par des phénomènes de constriction des petits artères, d'hypoperfusion sanguine et de rupture de la barrière hémato-encéphalique provoquant directement des lésions neuronales et un développement de la démence. Un autre mécanisme indirect possible serait une altération des fonctions de clairance au niveau de la barrière hémato-encéphalique. Les métabolites toxiques présents dans le cerveau pourraient alors s'accumuler et notamment les protéines amyloïdes. Leur agrégation provoquerait l'apparition de lésions spécifiques de la maladie d'Alzheimer(53).

V. Analyse d'un modèle théorique dans la cohorte Memento

1. Contexte

J'ai eu l'opportunité de travailler sur les associations entre hypertension artérielle, biomarqueurs de maladie d'Alzheimer et cognition dans l'étude Memento. Ces travaux ont d'abord pris place dans le cadre du stage d'application de mon master d'épidémiologie puis en tant que statisticien. J'ai eu l'occasion de présenter les résultats de cette analyse à la conférence internationale de l'*Alzheimer Association* (AAIC) en 2019 et ils feront l'objet d'une publication scientifique dans les mois à venir.

De nombreuses études ont été réalisées dans le but d'étudier le rôle de l'hypertension artérielle dans l'histoire naturelle de la démence et plus particulièrement de la maladie d'Alzheimer. Nous avons discuté dans la partie IV de ce mémoire de plusieurs d'entre elles. L'hypertension artérielle a été retrouvée associée à des marqueurs de lésions tissulaires spécifiques de la maladie d'Alzheimer, à des marqueurs de phénomène d'atrophie cérébrale, des marqueurs de maladie de petits vaisseaux vasculaires cérébraux, et surtout aux capacités cognitives. J'ai utilisé dans cette analyse une approche globale visant à étudier le rôle de l'hypertension artérielle sur ces différentes voies physiopathologiques. L'intérêt d'une approche multidimensionnelle est de pouvoir investiguer les mécanismes d'actions potentielle de l'hypertension artérielle.

2. La cohorte Memento

La cohorte Memento est une étude française nationale dont le but est de mieux comprendre l'histoire naturelle de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées. Elle s'inscrit dans la mesure 29 du plan Alzheimer 2008-2012 soutenant la mise en place d'importantes études de cohortes. L'objectif principal de Memento est d'étudier l'évolution clinique de personnes présentant des symptômes pouvant évoquer une maladie d'Alzheimer ou une maladie apparentée, notamment en estimant la valeur pronostique de biomarqueurs neuropsychologiques, biologiques, génétiques, et de neuroimagerie dans le passage à des états sévères de détérioration cognitive, en particulier de démence. Les participants ont été recrutés dans 26 centres de mémoires, de ressources et de recherche (CMRR) français qui ont accepté de participer.



Figure 13: Carte des centres qui participent à l'étude Memento

Pour être éligibles les participants devaient soit être âgés de 18 ans ou plus et présenter au moins un déficit cognitif léger, soit être âgés de 60 ans ou plus et présenter une plainte cognitive subjective. Le déficit cognitif léger a été défini dans cette étude comme une performance inférieure d'un écart-type par rapport à la norme moyenne (définie selon l'âge, le sexe, et le niveau d'étude) pour au moins un des domaines cognitifs évalués à l'aide d'une batterie de tests neuropsychologiques.

Les autres critères d'inclusion comprenaient l'absence de démence (CDR inférieure à 1), de disposer de capacités visuelles et auditives adéquates à la passation des tests neuropsychologiques et d'avoir une couverture sociale. Les participants sous tutelle ou résidant en institution, les femmes enceintes ou allaitantes, ceux présentant une maladie neurologique ou une maladie d'Alzheimer de cause génétique, ainsi que ceux avec des antécédents de chirurgie intracrânienne, de schizophrénie, de trauma crânien suivi d'un déficit neurologique persistant, ou d'accident vasculaire cérébral (datant de moins de 3 mois) ont été exclus. Les participants ayant refusés l'IRM cérébrale ou pour lesquels elle était contre-indiquée ont également été exclus.

Le recrutement des participants s'est déroulé entre les mois d'Avril 2011 et Juin 2014. Parmi les 2449 sujets éligibles, 2323 ont accepté de participer pour un suivi initialement prévu de 5 ans. Les descriptions du schéma d'étude de la cohorte et des premiers résultats sur les données d'inclusion ont été précédemment publiés(54).

Tous les participants ont signé un consentement éclairé, l'étude a été réalisée selon les recommandations de la déclaration d'Helsinki et approuvée par le CPP (comité de protection des personnes) Sud-Ouest et Outre-Mer III.

3. Méthodes

a. Recueil des données

Les participants à Memento étaient suivis annuellement au moins pour un examen clinique. Les examens d'imagerie cérébrale, les prélèvements sanguins et de liquide céphalo-rachidien ont été réalisés à l'inclusion, à 2 ans et à 4 ans.

Caractéristiques sociodémographiques

Les caractéristiques sociodémographiques telles que l'âge, le sexe et le niveau d'étude ont été recueillies lors de la visite d'inclusion, ainsi que les prescriptions médicamenteuses et les antécédents médicaux. L'ADN des participants a été séquencé à partir du matériel génétique extrait par une prise de sang afin de déterminer le génotype des allèles du gène de l'apolipoprotéine E. Le niveau d'étude a été défini en 3 catégories : inférieur ou équivalent au BEPC, niveau CAP/BEP/BAC et niveau d'étude supérieur au BAC.

Évaluations neuropsychologiques

Une batterie de tests neuropsychologiques complète permettait d'évaluer globalement la cognition et spécifiquement les différents domaines cognitifs. Plus d'une dizaine de tests ont été réalisés par l'ensemble des participants. Dans cette analyse nous sommes intéressés à 4 tests avec l'objectif de tenir compte des 4 domaines cognitifs potentiellement affectés par la pathologie. La mémoire a été évaluée par le score total obtenu au test des rappels libres à 16 items, le RL/RI 16 qui est une adaptation française du test de Grober et Buschke. Il permet d'évaluer les conditions d'encodage, par l'apprentissage de 16 mots, et les conditions de récupération qui affectent la mémoire(55). Le langage a été évalué par le score obtenu au test de fluence verbale sémantique, il s'agissait du nombre total de noms d'animaux cités sans compter les répétitions, les intrusions et les redondances. Le Trail Makig Test B (TMT B) a été utilisé pour évaluer les fonctions exécutives et l'attention. Dans sa version B le test comprend 25 points divisés en une série de nombres et une série de lettres que le participant doit relier dans l'ordre en alternant les 2 séries. Le score utilisé est le temps

moyen par bon déplacement. Enfin la reproduction de la figure de Rey à 3 minutes fait intervenir la mémoire visuelle ainsi que les compétences exécutives et visuo-spatiales. La figure est divisée en 18 éléments chacun noté de 0 à 2 pour un score maximal de 36 points.

Imagerie cérébrale

Les données de mesures cérébrales ont été obtenues par acquisition IRM 3T pour 86% des participants et 1,5T pour les autres. Nous avons utilisé pour cette analyse plusieurs mesures d'atrophie cérébrale : le volume de l'hippocampe, l'épaisseur corticale et la fraction parenchymale. Nous avons considéré pour l'épaisseur corticale la moyenne de 6 régions d'intérêt identifiées comme spécifiquement atteintes chez les patients Alzheimer (entorhinale, temporale inférieure, temporale médiane, pariétale inférieure, fusiforme et precuneus)(56). L'analyse IRM a aussi permis l'estimation du volume des hypersignaux de la substance blanche que nous avons utilisé comme marqueurs de la maladie des petits vaisseaux cérébraux.

La tomographie par émission de positrons au 18-fluorodésoxyglucose (TEP-FDG) a été proposée de manière optionnelle aux participants : 59% d'entre eux l'ont réalisé. Nous avons utilisé les SUVr de 5 régions d'intérêts (gyrus angulaire droit, lobule pariétal inférieur gauche, cortex cingulaire postérieur gauche et les lobules temporal inférieurs droit et gauche) spécifiquement identifiés comme des régions sensibles à une diminution du métabolisme glucidique chez les patients Alzheimer(35).

Les images ont été analysées pour l'ensemble des participants par le CATI (centre d'acquisition et de traitement d'images pour la maladie d'Alzheimer), une plateforme dédiée à l'optimisation de l'harmonisation des données d'imagerie des cohortes(54).

Biomarqueurs de la cascade amyloïde

La ponction lombaire était un examen clinique optionnel et a été réalisé pour 17% des participants, permettant la mesure des concentrations en peptides amyloïde β 40 et amyloïde β 42 et des protéines tau totale et tau phosphorylée (p-tau181) via INNOTEST, une méthode immuno-enzymatique de type sandwich commercialisé par la société Fujirebio.

La concentration des protéines amyloïdes et tau phosphorylées présentes dans le liquide céphalo-rachidien a été utilisée comme marqueur de lésions spécifiques de la maladie d'Alzheimer. Elle représente un substitut à l'évaluation de la cascade amyloïde au niveau

cérébral. Nous avons utilisé le ratio de protéines amyloïde β 42/amyloïde β 40 qui est un meilleur marqueur d'atteinte tissulaire que si elles sont prises individuellement(57).

b. Mesure de l'exposition à l'hypertension

L'exposition à une hypertension artérielle a été considérée en regard de la mesure de la pression artérielle d'une part et de la prise de médicaments antihypertenseurs d'autre part. Les participants ont été classés selon 4 catégories : normotendus (HTA- /TTT- : non traités pression artérielle normale), traités contrôlés (HTA- / TTT+), traités non contrôlés (HTA+ / TTT+) et non traités (HTA+/TTT-).

La littérature évoque l'existence d'un effet blouse blanche lorsque la mesure de la pression artérielle est réalisée dans un environnement médical. Cet effet se manifeste par une élévation transitoire de la pression artérielle et sa prévalence serait comprise entre 15% et 25% chez les sujets âgés(58). Afin de limiter cet effet, l'évaluation de la pression artérielle suivait un protocole bien défini de trois mesures au bras droit avec le moniteur Omron M6®, après deux minutes de repos en position assise. Les valeurs systoliques et diastoliques retenues sont les moyennes des deuxièmes et troisièmes mesures. 147 participants n'ont pas eu trois mesures de pression artérielle : si la troisième mesure ou même la seconde mesure n'était pas réalisée, la moyenne des deux premières ou uniquement la première était considérée. Pour définir le statut de l'exposition nous avons utilisé les recommandations de la Haute Autorité de Santé qui définissent l'hypertension comme une pression artérielle systolique supérieure à 140mmHg ou une pression artérielle diastolique supérieure à 90mmHg.

Nous avons utilisé les déclarations de prescriptions médicamenteuses à l'inclusion pour déterminer le statut des participants en regard d'un traitement antihypertenseur. Les participants ayant déclaré la prescription d'au moins un médicament parmi les 5 classes thérapeutiques précédemment citées recommandées en monothérapie de première intention dans le traitement de l'hypertension artérielle étaient considérés traités pour l'hypertension artérielle.

c. Modélisation

Nous avons utilisé un modèle d'équation structurelle (SEM) pour tenir compte de l'aspect multidimensionnel des données analysées. Les modèles d'équation structurelle sont fréquemment utilisés dans les domaines de la psychologie et des sciences sociales. Leur utilisation en recherche médicale est relativement nouvelle, pourtant ils ont l'avantage d'être très flexibles pour construire un modèle théorique et le confronter aux données observées. C'est un outil particulièrement adapté à l'étude de relations complexes pour conduire des analyses de médiation.

Nous avons cherché à spécifier un modèle pour considérer simultanément et selon une hypothèse causale les corrélations entre les catégories de marqueurs de la maladie d'Alzheimer et estimer l'impact de l'hypertension artérielle sur ces biomarqueurs. Le modèle développé par Jack et al. (Figure 8) décrit une hypothèse de dynamique des processus physiopathologiques en s'appuyant sur les biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer les plus reconnus dans la littérature. Ils peuvent être classés en 2 grandes catégories qui sont le dépôt de protéines β amyloïdes et la neurodégénérescence. Apparaît ensuite un déclin cognitif, principale manifestation clinique de la démence, qui est évalué par les tests neuropsychologiques. Pour ce projet qui évalue l'impact de l'hypertension, connue pour son association avec les pathologies cérébrovasculaires, nous avons adapté le modèle initial de Jack en ajoutant le volume des hypersignaux de la substance blanche comme marqueur de la maladie des petits vaisseaux.

Variables latentes

Les deux composantes que sont la cognition et la neurodégénération ne sont pas mesurées directement mais par le biais d'une variable latente. Il s'agit d'une méthode statistique qui permet de mesurer le processus sous-jacent à un ensemble de caractéristiques, qui ne pourrait pas être mesuré autrement. Les variables latentes représentent le facteur commun à plusieurs variables observées (en capturant la variance commune) et elles peuvent être utilisées comme mesure de substitution. Nous avons utilisé deux variables latentes pour mesurer la neurodégénération et la cognition. Les variables latentes (η) sont définies par k équations de mesures (1) qui déterminent son unidimensionnalité à partir k variables observées appelées indicateurs (y). Les variances résiduelles (ε) des indicateurs estiment les parts de variance non expliquées par la variable latente (η).

$$y_k = \alpha_{0k} + \lambda_k \eta + \varepsilon_k \quad (1)$$

Nous avons défini la neurodégénération comme le processus sous-jacent qui explique le volume de l'hippocampe, l'épaisseur corticale, la fraction parenchymale et le métabolisme du glucose qui sont des marqueurs d'atrophie cérébrale communément associés à la maladie d'Alzheimer. L'ensemble de ces mesures ont été utilisées en valeurs négatives, ainsi une augmentation de la variable latente neurodégénération définit un processus d'atrophie pour l'ensemble de ces mesures.

Nous avons conceptualisé la cognition par le processus sous-jacent aux 4 principaux domaines cognitifs pouvant être affectés au cours de la pathologie : Le RL/RI 16 pour la mémoire, la fluence verbale pour le langage, le TMT B pour la fonction exécutive et la figure de Rey pour les compétences visuo-spatiales. Pour le TMT B les valeurs ont été utilisées négativement de façon à ce qu'un score plus important représente une meilleure capacité cognitive. L'ensemble des tests neuropsychologiques sont ainsi corrélés positivement entre eux.

Les indicateurs ont tous été standardisés avant l'analyse pour que les paramètres de régression estimés (λ) soient comparables, ils suivent tous une loi normale $\mathcal{N}(0, 1)$ de moyenne 0 et d'écart-type 1, ainsi les interceptes (α_{0k}) des équations de mesures (1) sont nulles. La figure 12 est une représentation schématique de la neurodégénération et de la cognition.

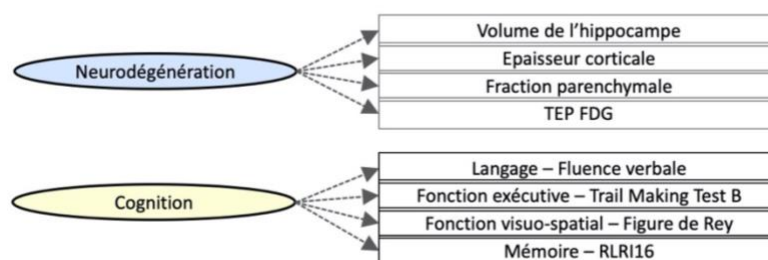


Figure 14: Représentation schématique des variables latentes cognition et neurodégénération

Modèle d'équation structurelle

L'utilisation d'un modèle d'équations structurelles permet ensuite de structurer les variables latentes (η) sous l'hypothèse de relations causales complexes et réaliser une analyse faisant intervenir plusieurs régressions pour expliquer les variables latentes entre elles et en

fonction de variables explicatives (X) comme décrit dans l'équation (2). Les forces de ces associations sont estimées par les coefficients de régression (β_{ji}, γ_{ki}). Pour que le modèle soit identifiable une solution est de contraindre les paramètres de manière à ce que les variables latentes suivent une loi normale $\mathcal{N}(0, 1)$ de moyenne 0 et d'écart-type 1. Les constantes (β_0) sont nulles et les variances totales sont fixées à 1.

$$\eta_i = \beta_0 + \beta_{1i}\eta_1 + \dots + \beta_{ji}\eta_j + \gamma_{1i}X_1 + \dots + \gamma_{ki}X_{ki} + \zeta_i \quad (2)$$

Le modèle proposé d'équations structurelles est représenté schématiquement dans la figure 13. Nous avons supposé une relation entre le ratio de protéines amyloïdes β_{42}/β_{40} dans le liquide céphalo-rachidien et la concentration en protéines tau phosphorylées, ainsi que la neurodégénération et la cognition. Les protéines tau phosphorylées pourraient avoir un effet sur la neurodégénération et la cognition. Enfin la neurodégénération pourrait affecter la cognition. Nous avons ajouté les hypersignaux de la substance blanche en supposant une relation sur l'ensemble de ces précédents marqueurs.

L'exposition principale étudiée est l'hypertension selon les 4 classes définies précédemment. Les participants avec une pression artérielle normale et qui ne prennent pas de traitement antihypertenseur, ont été choisis comme classe de référence. Le modèle supposait là aussi un effet sur l'ensemble des marqueurs de la séquence temporelle de manière à investiguer les effets directs et indirects de l'hypertension.

L'âge, le sexe, le niveau d'études en 3 classes (inférieur ou équivalent au BEPC, CAP/BEP/BAC, et supérieur au BAC), et la présence du génotype ϵ_4 de l'ApoE ont été ajoutés comme covariables. Nous avons fixé dans ce modèle qu'une unité d'âge vaut 5 ans pour faciliter l'interprétation et la comparaison aux autres associations estimées. Le niveau d'étude le plus bas a été fixé comme référence.

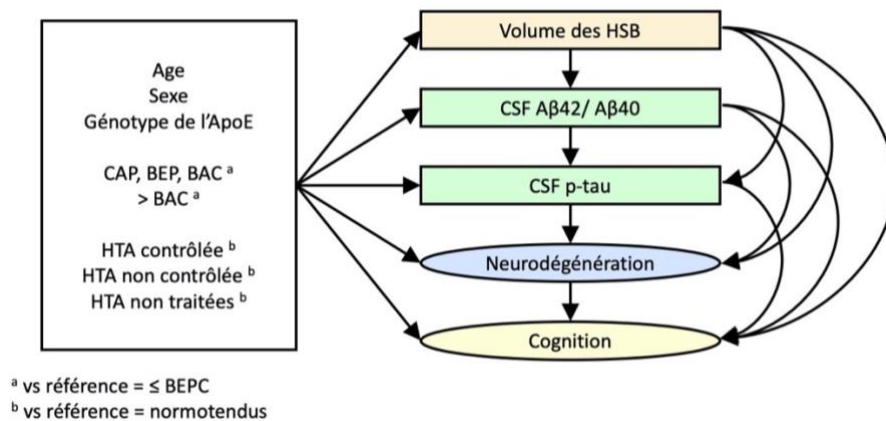


Figure 15: Représentation schématique du modèle d'équation structurelle

d. Données manquantes

Les données observées des indicateurs et des covariables n'étaient pas complètes pour tous les participants et particulièrement pour la TEP FDG et les ponctions lombaires. Nous avons fait l'hypothèse que les données manquantes l'étaient au hasard ce qui a permis d'utiliser l'estimateur du maximum de vraisemblance par méthode FIML (« full information maximum likelihood »). Elle fournit des estimations statistiques non biaisées en comparaison à d'autres méthodes tel que l'imputation de données ou l'analyse sur cas complets qui introduisent généralement d'autres biais(59).

e. Analyses statistiques

Les caractéristiques des participants inclus dans les analyses ont été comparées à celles des participants exclus. Les tests de Student et du χ^2 ont été respectivement utilisés pour comparer les variables quantitatives et qualitatives. Une description de la distribution des quatre groupes définissant l'hypertension artérielle et son contrôle a été réalisée en fonction des différentes variables. L'âge a été comparé par l'analyse des variances (ANOVA). Sachant que l'âge est un facteur de risque des processus neurodégénératifs et du déficit cognitif, les comparaisons des mesures en neuro-imagerie et des scores aux tests neuropsychologiques ont été ajustées sur l'âge (ANCOVA). Les variables quantitatives ont été décrites en termes de moyenne et d'écart-type ou de médiane et d'intervalle interquartile. Les variables qualitatives en termes d'effectifs et de proportions.

Dans un premier temps une analyse factorielle des équations de mesures de la neurodégénération et du niveau cognitif ont permis de vérifier la cohérence du facteur

commun et le coefficient de détermination R^2 (pourcentage de variance expliquée) de chaque indicateur. Le modèle complet incluant les relations (β et γ) entre variables latentes, covariables et exposition principale a permis d'estimer les effets directs et totaux de l'ensemble des relations possibles entre les différents marqueurs de la séquence temporelle ainsi que de l'hypertension artérielle et de son contrôle.

Pour l'ensemble des tests statistiques les volumes des hypersignaux de la substance blanche et de l'hippocampe ont été ajustés à la taille de la tête en divisant par le volume total intracrânien. Comme proposé par d'autres auteurs, l'épaisseur corticale n'a pas été ajustée sur le volume de la tête(56). Nous avons appliqué une transformation logarithmique aux volumes des hypersignaux de la substance blanche, aux concentrations en protéine tau phosphorylées et aux scores obtenus au Trail Making Test B pour satisfaire les hypothèses de normalité. Le risque α de première espèce était fixé à 5%.

Les analyses ont été réalisées avec le logiciel R (version 3.5.0) et le package lavaan (version 0.5-23.1097).

4. Résultats

a. Population d'analyse

L'utilisation de l'estimateur FIML permet d'utiliser l'ensemble des informations disponibles y compris les données des participants pour lesquels l'examen IRM n'avait pas été réalisé (refus secondaire, problème d'acquisition) ont été exclus de l'analyse (n=122), et les données des participants pour lesquels aucune mesure de PA n'était disponible (n=96).

b. Caractéristiques des participants

Les 2323 participants étaient âgés en moyenne de 70,9 ans et 1438 étaient des femmes (62%), 658 étaient porteurs de l'allèle epsilon 4 de l'apolipoprotéine E (30%), et 1375 avait une CDR évaluée à 0,5 (60%). La description complète des caractéristiques démographiques, des protéines du liquide céphalo-rachidien, des données d'imagerie cérébrale et des tests neuropsychologiques sont présentées dans le tableau 3 pour chaque groupe d'exposition à l'hypertension. 842 participants étaient normotendus (38%), 460 étaient hypertendus non contrôlés (21%), 405 étaient hypertendus non contrôlés (18%) et 520 étaient hypertendus non traités (23%). L'âge ($p < 10^{-3}$), le sexe ($p < 10^{-3}$), le niveau d'éducation ($p = 0,001$), l'ensemble

des mesures d'imagerie ($p < 10^{-3}$) ainsi que des tests neuropsychologiques ($p < 10^{-3}$) étaient distribués de façon statistiquement différente entre les groupes. Par exemple les participants normotendus étaient un peu plus jeunes, incluaient une proportion de femmes plus importante et avaient un niveau d'éducation légèrement supérieur. Les participants qui avaient une hypertension non contrôlée étaient ceux qui présentaient les atteintes les plus importantes en termes d'imagerie cérébrale et de cognition. Concernant le génotype de l'allèle du gène de l'apolipoprotéine E ($p = 0,72$) et les concentrations du liquide céphalo-rachidien en protéines amyloïdes ($p = 0.304$) et tau phosphorylée ($p = 0.827$) aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les 4 groupes.

Tableau 3: Comparaison des caractéristiques des participants selon le groupe d'exposition à l'hypertension artérielle (cohorte Memento)

Variable	Normotendus		Hypertendus						p-value*
			contrôlés traités		non-contrôlés non-traités		non-contrôlés traités		
N**	842		460		520		405		
<i>Démographiques</i>									
Âge (années)	69.0	[63.0-74.7]	71.3	[66.2-77.2]	72.7	[66.9-77.6]	75.8	[70.3-79.5]	< 10-3
Sexe									< 10-3
Homme	272	(32.3%)	199	(43.3%)	207	(39.8%)	171	(42.2%)	
Femme	570	(67.7%)	261	(56.7%)	313	(60.2%)	234	(57.8%)	
Niveau d'éducation									0.001
≤ BEPC	172	(20.5%)	136	(29.6%)	127	(24.5%)	112	(27.7%)	
CAP, BEP, BAC	298	(35.4%)	155	(33.7%)	195	(37.6%)	153	(37.9%)	
> BAC	371	(44.1%)	169	(36.7%)	197	(38.0%)	139	(34.4%)	
CDR									0.375
0	355	(42.4%)	181	(39.5%)	222	(42.8%)	154	(38.1%)	
0.5	483	(57.6%)	277	(60.5%)	297	(57.2%)	250	(61.9%)	
ApoE ε4 (nombre d'allèle)									0.722
0	558	(69.7%)	315	(72.6%)	343	(69.6%)	274	(70.6%)	
1	217	(27.1%)	101	(23.3%)	136	(27.6%)	101	(26.0%)	
2	26	(3.2%)	18	(4.1%)	14	(2.8%)	13	(3.4%)	
<i>Maladie des petits vaisseaux</i>									
HSB (mm ³)	4.58	[2.13-8.82]	6.29	[2.70-12.83]	5.81	[2.84-13.11]	8.39	[4.01-15.92]	< 10-3
<i>Protéines du LCR</i>									
ratio Aβ42/Aβ40	0.08	[0.05-0.11]	0.08	[0.05-0.11]	0.08	[0.06-0.11]	0.08	[0.05-0.10]	0.354
tau (pg/ml)	54.0	[44.3-74.6]	54.8	[41.6-73.2]	56.4	[45.3-69.7]	60.1	[46.0-84.7]	0.746
<i>Neurodégénération</i>									
Volume de l'hippocampe (cm ³)	5.63	[5.08-6.05]	5.52	[4.91-6.02]	5.47	[5.00-5.87]	5.22	[4.66-5.77]	< 10-3
Épaisseur corticale (mm) ^a	2.64	[2.53-2.73]	2.61	[2.52-2.69]	2.61	[2.53-2.70]	2.58	[2.50-2.67]	< 10-3
Fraction parenchymale (%)	81.85	[80.91-82.70]	81.37	[80.46-82.28]	81.57	[80.58-82.38]	81.08	[80.17-81.78]	< 10-3
TEP-FDG (SUVR) ^b	1.76	[1.63-1.88]	1.73	[1.59-1.84]	1.72	[1.59-1.86]	1.68	[1.55-1.79]	< 10-3
<i>Tests neuropsychologiques</i>									
RLRI-16	28	[23-33]	27	[20-32]	27.0	[21.0-32.0]	25.0	[19.0-30.0]	< 10-3
Figure de Rey	16.5	[12.0-21.0]	15.5	[10.5-20.0]	15.0	[9.9-20.0]	13.5	[8.0-18.0]	< 10-3
TMT B	3.83	[2.91-5.42]	4.17	[3.00-5.92]	4.17	[3.17-5.76]	4.50	[3.46-6.92]	< 10-3
Fluence verbale	29	[23-35]	28	[21-35]	28	[23-33]	26	[20-33]	< 10-3

Mediane [intervalle interquartile] pour les variables continues et effectif (%) pour les variables catégorielles (%).

HSB = hypersignaux de la substance blanche, Aβ = protéine amyloïde β, LCR = liquide céphalo-rachidien, ApoE = apolipoprotéine E, TEP = tomographie par émission de positron, FDG = 18-fluorodésoxyglucose, TMT B = trail making test B

*Test du Chi² pour les variables catégorielles et ANOVA ajusté pour les variables continues. Les volumes ont été ajusté sur le volume total de la tête.

**Le nombre d'individus parmi les groupes d'exposition était différent en fonction de la variable observée. Voir l'annexe 2 pour les données manquantes.

^a Signature spécifique de la maladie d'Alzheimer: moyenne des régions FreeSurfer : entorhinale, inférieure temporale, temporale moyenne, inférieure pariétale, fusiforme, precuneus

^b Moyenne d'un ensemble de régions spécifiquement atteinte dans la maladie d'Alzheimer (Toussaint et al. 2012)

c. Variabes latentes

Les facteurs communs qui permettent de conceptualiser la neurodégénération et la cognition ont été bien identifiés puisque les corrélations résiduelles entre les mesures de neurodegeneration (volume de l'hippocampe, épaisseur corticale, fraction parenchymale et TEP FDG) ou entre les tests neuropsychologiques (RL/RI 16, fluence verbal, TMT B et figure de Rey) étaient inférieures ou égales à 0,05 (voir annexe 3). Les estimations des facteurs et des proportions de variance expliquée pour les différents indicateurs sont présentées dans le tableau 4. La variance extraite moyenne (AVE - average variance extract) était de 42,3% pour la neurodégénération et de 41,6% pour la cognition ce qui signifie que les effets estimés sur la neurodégénération et la cognition impliquent en moyenne un peu moins de la moitié de la variance totale des différents tests neuropsychologiques et des mesures d'atrophie cérébrale.

Tableau 4: Proportion de variance expliquée des différents indicateurs par leur variable latente correspondante

Variable latente	Indicateurs	Facteur (λ_k)	Variance expliquée	Moyenne de variance expliquée
Neurodégénération	TEP FDG	0.592	35.1%	41.6%
	Volume de l'hippocampe	0.710	50.4%	
	Épaisseur corticale	0.532	28.3%	
	Fraction parenchymale	0.724	52.4%	
Cognition	Trail Making Test B	0.647	41.8%	42.3%
	RLRI16	0.710	50.4%	
	Fluence verbale	0.628	39.5%	
	Figure de Rey	0.612	37.3%	

d. Modèle d'équation structurelle

Les estimations des associations entre les biomarqueurs sont présentées dans le tableau 5. Le volume des hypersignaux de la substance blanche était associé à une neurodégénération plus importante ($\beta = 0.058$, $p = 0.024$) et un niveau de cognition plus faible ($\beta = -0.077$, $p = 0.006$) mais n'était associé ni au ratio de protéines amyloïdes $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ ($\beta = -0.039$, $p = 0.441$) ni au niveau de protéine tau phosphorylées ($\beta = 0.007$, $p = 0.866$). Le seul effet significatif du ratio de protéines amyloïdes β_{42}/β_{40} était observé en lien avec le niveau de protéine tau phosphorylées qui augmente lorsque le ratio diminue ($\beta = -0.666$, $p < 10^{-3}$). Le niveau de protéines tau phosphorylées était associé à une plus grande neurodégénération (β

= 0.124, $p = 0.026$) et un plus faible niveau de cognition ($\beta = -0.227$, $p < 10^{-3}$). Enfin la neurodégénération était fortement associée au niveau de cognition ($\beta = -0.589$, $p < 10^{-3}$).

Tableau 5: Estimations des associations entre les biomarqueurs du modèle d'équation structurelle

De	Vers	Effet direct			Effet total		
		β^*	IC (95%)	p-value	β^*	IC (95%)	p-value
volume des HSB	LCR A β 42/A β 40	-0.039	[-0.142 ; 0.054]	0.441	-	-	-
volume des HSB	LCR p-tau	0.007	[-0.100 ; 0.063]	0.866	0.033	[-0.087 ; 0.111]	0.521
volume des HSB	neurodégénération	0.058	[0.010 ; 0.112]	0.024	0.063	[0.013 ; 0.112]	0.013
volume des HSB	cognition	-0.077	[-0.139 ; -0.028]	0.006	-0.123	[-0.173 ; -0.072]	<0.001
LCR A β 42/A β 40	LCR p-tau	-0.666	[-0.756 ; -0.623]	<0.001	-	-	-
LCR A β 42/A β 40	neurodégénération	-0.014	[-0.105 ; 0.136]	0.810	-0.097	[-0.195 ; -0.004]	0.048
LCR A β 42/A β 40	cognition	0.049	[-0.107 ; 0.164]	0.454	0.257	[0.153 ; 0.365]	<0.001
LCR p-tau	neurodégénération	0.124	[0.049 ; 0.284]	0.026	-	-	-
LCR p-tau	cognition	-0.227	[-0.377 ; -0.126]	<0.001	-0.299	[-0.470 ; -0.224]	<0.001
neurodégénération	cognition	-0.589	[-0.681 ; -0.469]	<0.001	-	-	-

HSB = volume des hypersignaux de la substance blanche, A β = protéine amyloïde β , LCR = liquide céphalo-rachidien

* Effet moyen d'1 déviation standard du prédicteur relatif à 1 déviation standard de la variable d'intérêt

e. Exposition à l'hypertension artérielle

Les estimations des associations entre les groupes d'expositions à l'hypertension artérielle et les différents biomarqueurs du modèle sont présentés dans le tableau 6.

Les participants qui avaient une hypertension artérielle traitée non-contrôlée avaient un volume d'hypersignaux de la substance blanche plus important ($\beta = 0.216$, $p < 10^{-3}$), un niveau de neurodégénération plus important ($\beta = 0.159$, $p = 0.007$), et un niveau de cognition plus faible ($\beta = -0.216$, $p = 0.001$) par rapport au participants normotendus. L'effet sur la neurodégénération était expliqué par un effet direct ($\beta = 0.145$, $p = 0.018$) ainsi qu'un effet médié par le volume des hypersignaux de la substance blanche ($\beta = 0.013$, $p = 0.048$). L'effet sur le niveau de cognition était expliqué par un effet indirect médié par le volume des hypersignaux de la substance blanche ($\beta = -0.018$, $p = 0.016$) ainsi que par la neurodégénération ($\beta = -0.084$, $p = 0.024$). L'effet direct lui n'était pas significatif ($\beta = -0.101$, $p = 0.162$) probablement en raison d'une grande variabilité dans l'existence de cet effet.

L'existence d'une hypertension traitée contrôlée ou non traitée non contrôlée n'était pas significativement associée à des niveaux de biomarqueurs différents de ceux des

participants normotendus, à l'exception des participants avec une hypertension non traitée non contrôlée qui avaient un niveau moyen de volume d'hypersignaux de la substance blanche plus important ($\beta = 0.124$, $p = 0.029$).

Tableau 6: Estimations des effets des différents groupes d'exposition à l'hypertension

De	Vers	Effet direct			Effet total		
		β^*	CI (95%)	p-value	β^*	CI (95%)	p-value
Traitée contrôlée	Volume des HSB	0.095	[-0.021 ; 0.210]	0.108			
Traitée contrôlée	LCR A β 42/A β 40	0.019	[-0.192 ; 0.231]	0.859	0.016	[-0.196 ; 0.227]	0.886
Traitée contrôlée	LCR p-tau	-0.099	[-0.294 ; 0.096]	0.320	-0.109	[-0.339 ; 0.122]	0.356
Traitée contrôlée	neurodégénération	0.039	[-0.070 ; 0.148]	0.487	0.030	[-0.077 ; 0.138]	0.578
Traitée contrôlée	Cognition	0.004	[-0.121 ; 0.129]	0.951	0.004	[-0.113 ; 0.121]	0.946
Non-traitée non-contrôlée	volume des HSB	0.124	[0.012 ; 0.236]	0.029			
Non-traitée non-contrôlée	LCR A β 42/A β 40	0.089	[-0.136 ; 0.313]	0.439	0.084	[-0.140 ; 0.308]	0.463
Non-traitée non-contrôlée	LCR p-tau	-0,027	[-0.208 ; 0.154]	0.770	-0.082	[-0.296 ; 0.132]	0.453
Non-traitée non-contrôlée	neurodégénération	-0.028	[-0.132 ; 0.076]	0.595	-0.032	[-0.132 ; 0.068]	0.530
Non-traitée non-contrôlée	cognition	-0.055	[-0.169 ; 0.060]	0.352	-0.023	[-0.134 ; 0.088]	0.691
Traitée non-contrôlée	volume des HSB	0.216	[0.101 ; 0.332]	<0.001			
Traitée non-contrôlée	LCR A β 42/A β 40	-0.020	[-0.268 ; 0.229]	0.877	-0.028	[-0.278 ; 0.222]	0.826
Traitée non-contrôlée	LCR p-tau	-0.007	[-0.216 ; 0.202]	0.949	0.013	[-0.275 ; 0.302]	0.927
Traitée non-contrôlée	neurodégénération	0.145	[0.025 ; 0.265]	0.018	0.159	[0.044 ; 0.274]	0.007
Traitée non-contrôlée	cognition	-0.101	[-0.243 ; 0.041]	0.162	-0.216	[-0.344 ; -0.088]	0.001

HSB = hypersignaux de la substance blanche, A β = protéine amyloïde β , LCR liquid céphalo-rachidien

* Effet moyen relative à 1 déviation standard comparé aux participants normotendus

5. Discussion

Nos résultats suggèrent une différence entre une hypertension contrôlée et une hypertension non contrôlée puisque les participants avec une hypertension non contrôlée avaient plus d'hypersignaux de la substance blanche, étaient plus atteints par les processus

neurodégénératifs et avaient une performance cognitive plus faible. Alors que les participants avec une hypertension contrôlée n'étaient pas différents des participants normotendus. De plus aucune relation significative n'a pu être mise en évidence entre les expositions à l'hypertension artérielle et les marqueurs de lésions spécifiques de maladie d'Alzheimer (protéines amyloïdes et protéines tau).

La maladie des petits vaisseaux cérébraux, définie ici par les hypersignaux de la substance blanche pourrait contribuer à démence de type Alzheimer et aux maladies apparentées par un mécanisme d'action indépendant de l'hypothèse de la cascade amyloïde. En effet aucune association n'a pu être mise en évidence entre la maladie des petits vaisseaux et les concentrations en protéines amyloïde et tau phosphorylées du liquide céphalo-rachidien. Cependant les volumes élevés d'hypersignaux de la substance blanche étaient associés à un niveau de cognition plus faible illustré par un effet total partiellement médié par la neurodégénération. Ce résultat est concordant avec une précédente étude ayant montré le rôle médiateur de l'épaisseur corticale dans l'association entre les hypersignaux de la substance blanche et la cognition(60).

Le reste des associations retrouvées était concordant avec la littérature, les marqueurs de lésions spécifiques de maladie d'Alzheimer étaient associés à la neurodégénération qui était elle-même associée à la cognition. Les principaux facteurs de risque de démence ont aussi été retrouvés associés dans le sens d'une aggravation pathologique (annexe 1). L'âge était effectivement associé au volume plus important d'hypersignaux de la substance blanche, une neurodégénération plus importante et un niveau de cognition plus faible. Le gène de l'apolipoprotéine E était significativement associé au ratio de protéines amyloïdes. Et le niveau d'étude était protecteur sur le niveau cognitif mais n'était pas associé avec les autres biomarqueurs du modèle, ce qui est compatible avec les hypothèses d'une réserve cognitive.

La principale limite de cette analyse est l'utilisation de données transversales. L'étude des inter-corrélations a permis de déterminer les relations et les potentiels rôles médiateurs des différentes variables étudiées mais les hypothèses causales restent incertaines car toutes les données sont recueillies au même temps. D'autres analyses seront donc nécessaires pour confirmer ces résultats en utilisant les données longitudinales de la cohorte Memento.

Les modèles d'équation structurelle sont des outils adaptés pour l'investigation de relations multiples et la conduite d'analyses de médiation. Il s'agit d'une approche intégrative

originale pour l'étude de pathologies multifactorielles telles que la maladie d'Alzheimer. L'utilisation de variables latentes n'est pas une méthode courante dans la recherche médicale, elles présentent pourtant l'avantage considérable de mesurer par une approximation statistique des processus pathologiques théoriques qui ne sont pas mesurables de manière directe. Les corrélations résiduelles (annexe 3) entre les différents indicateurs de neurodégénération et entre les différents indicateurs de cognition étaient très faibles, suggérant l'identification d'un processus sous-jacent commun et relativement unique.

VI. Conclusions

La maladie d'Alzheimer et les autres types de démences sont des pathologies insuffisamment comprises mais les connaissances des mécanismes évoluent petit à petit. Le rôle de la maladie des petits vaisseaux est de plus en plus étudié et les preuves de son association avec la démence s'accumulent(30). Les difficultés à définir et différencier avec précision les composantes Alzheimer ou vasculaires dans l'étiologie des démences provoquent d'importants débats dans la communauté scientifique. De nouvelles recommandations sont proposées par plusieurs auteurs en 2019(61), elles se focalisent sur une définition biologique de la maladie d'Alzheimer en spécifiant un cadre de recherche pour son diagnostic. La classification ATN est basée sur les biomarqueurs de la déposition amyloïde (A), des protéines tau (T) et de phénomènes neurodégénératifs (N). D'autres chercheurs considèrent qu'il existe suffisamment de preuves pour prendre en compte les anomalies cérébrovasculaires dans une telle définition biologique puisqu'il a notamment été montré que la maladie des petits vaisseaux pourrait être responsable de plus de la moitié des cas de démence (maladies d'Alzheimer comprises)(62).

Cependant la manière dont contribue la maladie des petits vaisseaux cérébraux en relation avec les protéines amyloïdes reste incertaine avec des études contradictoires. La maladie des petits vaisseaux pourrait être associée à des dépôts de protéines amyloïdes dans les petites artères cérébrales que l'on appelle angiopathie amyloïde cérébrale qui ont été retrouvées associées à une charge plus importante de plaques amyloïde dans le cerveau(63). Dans l'analyse des données de la cohorte Memento nous n'avons pas retrouvé d'interaction entre la maladie des petits vaisseaux et les protéines amyloïdes sur les déficits cognitifs. D'autres études soutiennent cette hypothèse. Récemment il a été montré que les hypersignaux de la substance blanche sont indépendants des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer présents dans le liquide céphalo-rachidien (protéines amyloïde et tau)(64).

L'absence d'interaction entre la maladie des petits vaisseaux cérébraux et les lésions spécifiques de la maladie d'Alzheimer évoque la possibilité que malgré la découverte d'un médicament efficace contre la déposition des protéines amyloïdes dans le traitement de la maladie d'Alzheimer, la composante vasculaire pourrait toujours contribuer au risque de survenue de la démence. Le contrôle de l'hypertension artérielle, facteur de risque de la

maladie des petits vaisseaux pourrait être une stratégie efficace pour réduire l'impact de cette composante vasculaire.

Nous avons vu que les données de la méta-analyse s'intéressant à l'effet des traitements antihypertenseurs sur le risque de démence parmi les participants de différentes cohortes n'ont pas permis d'apprécier l'effet d'une classe d'antihypertenseur en particulier. Cependant l'analyse de l'ensemble des antihypertenseurs suggère un effet bénéfique d'une diminution de la pression artérielle sur la diminution du risque de survenue d'une démence de 12% parmi les participants ayant une pression artérielle élevée. Ce résultat pourrait être en faveur de l'absence d'un mécanisme d'action intrinsèque aux médicaments antihypertenseurs sur la diminution du risque de démence. La mise en perspective de ce résultat avec les résultats de l'essai clinique SPRINT MIND suggère qu'un contrôle accru de l'hypertension artérielle pourraient permettre une réduction du risque de démence. Nous avons aussi pu montrer dans la cohorte Memento que les participants avec une hypertension non contrôlée avaient une présence plus importante de biomarqueurs de neurodégénération et un niveau cognitif diminué par rapport aux participants qui n'avaient pas d'hypertension artérielle mais aussi par rapport aux participants qui avaient une hypertension artérielle contrôlée.

Alors que l'hypertension artérielle est un facteur de risque de maladies cardiovasculaires et neurovasculaires largement reconnu et pour lequel il existe des prises en charge efficaces, les résultats de l'étude française Esteban menée par SPF ont démontré le manque de dépistage et d'observance des traitements. Selon les chiffres de cette étude seulement 23,4% des hypertendus auraient une hypertension effectivement contrôlée. Dans l'étude Memento, qui n'est pas représentative de la population générale, seulement 33% des participants hypertendus avaient une hypertension contrôlée. D'autres pathologies comme le diabète bénéficient de prise en charge potentiellement plus efficace qui passe par la consultation d'un diabétologue et la mise en place quasi systématique de programmes d'éducation thérapeutiques. La prise en charge de l'hypertension artérielle est principalement faite par les médecins généralistes. En effet dans le rapport HAS de 2013(16) seulement 9% des patients hypertendus avaient déjà consulté un cardiologue. Il semblerait donc qu'il existe une marge d'amélioration non négligeable de la prise en charge de l'hypertension artérielle. D'autant plus que ces chiffres se basent sur la définition actuelle de l'hypertension artérielle

incluant une pression artérielle systolique supérieure à 140 mmHg. Or l'essai SPRINT MIND a montré qu'un contrôle intensif, en-dessous de 120 mmHg, était fortement associé à un risque diminué de maladie cardiovasculaire. Rien ne permet de penser que les anomalies cérébrovasculaires qui sont associées à l'hypertension ne soient pas aussi associées à une pression artérielle systolique de 120 mmHg. Les conséquences de la pression artérielle sont définies par une relation continue, le choix de seuils de pressions artérielles systolique et diastolique est arbitraire.

D'autres études sont nécessaires et seront très certainement réalisées dans les années à venir. L'ère de la big data et de la démocratisation des objets connectés pourrait permettre la mise en place de larges études, sur une longue période et avec des coûts moindres pour établir avec plus de certitude l'effet de l'hypertension sur la survenue des démences des années, voire des décennies plus tard.

VII.1 Références

1. Washington D, Author. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). 2013.
2. Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali GC, Wu YT, Prina M. World Alzheimer Report 2015. London, UK. Alzheimer's Dis Int. 2015;1–92.
3. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet* (London, England) . 2017;390(10113):2673–734.
4. Vemuri P, Lesnick TG, Przybelski SA, Knopman DS, Lowe VJ, Graff-Radford J, et al. Age, vascular health, and Alzheimer disease biomarkers in an elderly sample. *Ann Neurol*. 2017;82(5):706–18.
5. Booth J. A Short History of Blood Pressure Measurement. *J R Soc Med*. 1977;70(11):793–9.
6. Hall Lewis Jr W. The Evolution of Clinical Sphygmomanometry. *Bull N Y Acad Med* 1941;17(11):871–81.
7. L. SY, E. TJ. 90th Anniversary of the Development by Nikolai S. Korotkoff of the Auscultatory Method of Measuring Blood Pressure. *Circulation*. 1996 Jul 15;94(2):116–8.
8. Osler W. An Address ON HIGH BLOOD PRESSURE: ITS ASSOCIATIONS, ADVANTAGES, AND DISADVANTAGES: Delivered at the Glasgow Southern Medical Society. *Br Med J*. 1912 Nov 2;2(2705):1173–7.
9. SELYE H. The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *J Allergy*. 1946;17:231.
10. Kotchen - 2011 - Historical Trends and Milestones in Hypertension.
11. Vargas CM, Ingram DD, Gillum RF. Incidence of Hypertension and Educational Attainment The NHANES I Epidemiologic Followup Study. *Am J Epidemiol*. 2000 Aug 1;152(3):272–8.
12. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the

- epidemiology of cardiovascular disease: A historical perspective. *Lancet*. 2014;383(9921):999–1008.
13. Dawber TR, Moore FE, Mann G V. Coronary heart disease in the Framingham study. *Am J Public Health Nations Health*. 1957;47(4 Pt 2):4–24.
 14. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood Pressure, Systolic and Diastolic, and Cardiovascular Risks: US Population Data. *Arch Intern Med*. 1993 Mar 8;153(5):598–615.
 15. HAS. Fiche Mémo: Prise en charge de l’hypertension artérielle de l’adulte. 2016;
 16. HAS. Évaluation des technologies de santé. Analyse Médico-économique. Évaluation par classe des médicaments antihypertenseurs. 2013;1–250.
 17. Perrine A-L, Camille L, Jacques B, Olié V. L’hypertension artérielle en France : prévalence, traitement et contrôle en 2015 et évolutions depuis 2006. *Bull Epidémiol Hebd*. 2018;10:170–9.
 18. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation*. 2016 Aug 9;134(6):441–50.
 19. Borenstein AR, Mortimer JA. Chapter 1 - The “First” Case. In: Borenstein AR, Mortimer JABT-AD, editors. San Diego: Academic Press; 2016. p. 3–5.
 20. First MB, Crocq M-A, Moraru RM. DSM-5 - Diagnostics Différentiels. Elsevier Masson; 2016.
 21. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*. 1993 Nov;43(11):2412–4.
 22. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189–98.
 23. Borenstein AR, Mortimer JA. Chapter 2 - Clinical Appearance, Progression, and Classification. In: Borenstein AR, Mortimer JABT-AD, editors. San Diego: Academic Press; 2016. p. 7–23.

24. Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med*. 2016;8(6):595–608.
25. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*. 1991;82(4):239–59.
26. Shi Y, Wardlaw JM. Update on cerebral small vessel disease: A dynamic whole-brain disease. Vol. 1, *Stroke and Vascular Neurology*. 2016.
27. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *Lancet Neurol*. 2019;18(7):684–96.
28. Alber J, Alladi S, Bae HJ, Barton DA, Beckett LA, Bell JM, et al. White matter hyperintensities in vascular contributions to cognitive impairment and dementia (VCID): Knowledge gaps and opportunities. *Alzheimer's Dement Transl Res Clin Interv*. 2019;5:107–17.
29. Debette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;341(7767):288.
30. Bos D, Wolters FJ, Darweesh SKL, Vernooij MW, de Wolf F, Ikram MA, et al. Cerebral small vessel disease and the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis of population-based evidence. *Alzheimer's Dement*. 2018;14(11):1482–92.
31. Blennow K, Mattsson N, Schöll M, Hansson O, Zetterberg H. Amyloid biomarkers in Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol Sci*. 2015;36(5):297–309.
32. Buerger K, Ewers M, Pirttilä T, Zinkowski R, Alafuzoff I, Teipel SJ, et al. CSF phosphorylated tau protein correlates with neocortical neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. *Brain*. 2006 Sep 29;129(11):3035–41.
33. Kesslak JP, Nalcioglu O, Cotman CW. Quantification of magnetic resonance scans for hippocampal and parahippocampal atrophy in Alzheimer's disease. *Neurology*. 1991 Jan;41(1):51–4.
34. Dickerson BC, Bakkour A, Salat DH, Feczko E, Pacheco J, Greve DN, et al. The cortical signature of Alzheimer's disease: Regionally specific cortical thinning relates to symptom severity in very mild to mild AD dementia and is detectable in asymptomatic

- amyloid-positive individuals. *Cereb Cortex*. 2009;19(3):497–510.
35. Toussaint PJ, Perlberg V, Bellec P, Desarnaud S, Lacomblez L, Doyon J, et al. Resting state FDG-PET functional connectivity as an early biomarker of Alzheimer's disease using conjoint univariate and independent component analyses. *Neuroimage*. 2012;63(2):936–46.
 36. Song X, Mitnitski A, Rockwood K. Age-related deficit accumulation and the risk of late-life dementia. *Alzheimer's Res Ther*. 2014;6(5–8).
 37. Valenzuela MJ. Brain reserve and the prevention of dementia. *Curr Opin Psychiatry*. 2008 May;21(3):296–302.
 38. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: An updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol*. 2013;12(2):207–16.
 39. Azarpazhooh MR, Avan A, Cipriano LE, Munoz DG, Sposato LA, Hachinski V. Concomitant vascular and neurodegenerative pathologies double the risk of dementia. *Alzheimer's Dement*. 2018;14(2):148–56.
 40. Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology*. 2007;69:2197–204.
 41. Carcaillon-Bentata L, Quintin C, Moutengou E, Boussac-Zarebska M, Moisan F, Ha C. Peut-on estimer la prévalence de la maladie d'Alzheimer et autres démences à partir des bases de données médico-administratives ? Comparaison aux données de cohortes populationnelles. *Bull Epidémiol Hebd*. 2016;(28–29):459–67.
 42. Schrijvers EMC, Verhaaren BFJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Ikram MA, Breteler MMB. Is dementia incidence declining?: Trends in dementia incidence since 1990 in the Rotterdam Study. *Neurology*. 2012 May;78(19):1456–63.
 43. Qiu C, von Strauss E, Bäckman L, Winblad B, Fratiglioni L. Twenty-year changes in dementia occurrence suggest decreasing incidence in central Stockholm, Sweden. *Neurology*. 2013 May;80(20):1888–94.
 44. Matthews FE, Stephan BCM, Robinson L, Jagger C, Barnes LE, Arthur A, et al. A two

- decade dementia incidence comparison from the Cognitive Function and Ageing Studies I and II. *Nat Commun.* 2016 Apr;7:11398.
45. Lobo A, Saz P, Marcos G, Dia JL, De-la-Camara C, Ventura T, et al. Prevalence of dementia in a southern European population in two different time periods: the ZARADEMP Project. *Acta Psychiatr Scand.* 2007 Oct;116(4):299–307.
 46. Helmer C, Grasset L, Pérès K, Dartigues J. Évolution temporelle des démences : état des lieux en France et à l'international. *Bull Epidemiol Hebd.* 2016;(28–29):467–73.
 47. White WB, Jalil F, Wakefield DB, Kaplan RF, Bohannon RW, Hall CB, et al. Relationships among clinic, home, and ambulatory blood pressures with small vessel disease of the brain and functional status in older people with hypertension. *Am Heart J.* 2018;205:21–30.
 48. Iadecola C, Yaffe K, Biller J, Bratzke LC, Faraci FM, Gorelick PB, et al. Impact of Hypertension on Cognitive Function. Vol. 68, *Impact of Hypertension on Cognitive Function*: 2016. 1–29 p.
 49. Sorrells SF, Paredes MF, Cebrian-Silla A, Sandoval K, Qi D, Kelley KW, et al. Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults. *Nature.* 2018;555(7696):377–81.
 50. Forette F, Seux M-L, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene M-R, Babeanu S, et al. The Prevention of Dementia With Antihypertensive Treatment: New Evidence From the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Study. *Arch Intern Med.* 2002 Oct 14;162(18):2046–52.
 51. Ding J, Davis-Plourde KL, Sedaghat S, Tully PJ, Wang W, Phillips C, et al. Antihypertensive medications and risk for incident dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies. *Lancet Neurol.* 2019;19(1).
 52. Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, Bryan RN, Chelune G, Cheung AK, et al. Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2019;321(6):553–61.
 53. Kisler K, Nelson AR, Montagne A, Zlokovic B V. Cerebral blood flow regulation and neurovascular dysfunction in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci.* 2017;18(7):419–34.

54. Dufouil C, Dubois B, Vellas B, Pasquier F, Blanc F, Hugon J, et al. Cognitive and imaging markers in non-demented subjects attending a memory clinic: Study design and baseline findings of the MEMENTO cohort. *Alzheimer's Res Ther.* 2017;9(1):1–13.
55. Van der Linden M, Coyette F, Poitrenaud J, Kalafat M, Calicis F, Wyns C, et al. II. L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). 2004.
56. Schwarz CG, Gunter JL, Wiste HJ, Przybelski SA, Weigand SD, Ward CP, et al. A large-scale comparison of cortical thickness and volume methods for measuring Alzheimer's disease severity. *NeuroImage Clin.* 2016;11:802–12.
57. Lewczuk P, Leleental N, Spitzer P, Maler JM, Kornhuber J. Amyloid- β 42/40 Cerebrospinal Fluid Concentration Ratio in the Diagnostics of Alzheimer's Disease: Validation of Two Novel Assays. *J Alzheimer's Dis.* 2015;43:183–91.
58. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, Artinian NT, Bakris G, Brown AS, et al. ACCF/AHA 2011 Expert Consensus Document on Hypertension in the Elderly: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents Developed in Collaboration With the American Academy of Neurology, American. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(20):2037–114.
59. Schminkey DL, von Oertzen T, Bullock L. Handling Missing Data With Multilevel Structural Equation Modeling and Full Information Maximum Likelihood Techniques. *Res Nurs Health.* 2016;39(4):286–97.
60. Rizvi B, Narkhede A, Last BS, Budge M, Tosto G, Manly JJ, et al. The effect of white matter hyperintensities on cognition is mediated by cortical atrophy. *Neurobiol Aging.* 2018;64:25–32.
61. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2018;14(4):535–62.
62. Sweeney MD, Montagne A, Sagare AP, Nation DA, Schneider LS, Chui HC, et al. Vascular dysfunction—The disregarded partner of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2019;15(1):158–67.
63. Graff-Radford J, Botha H, Rabinstein AA, Gunter JL, Przybelski SA, Lesnick T, et al.

Cerebral microbleeds: Prevalence and relationship to amyloid burden. *Neurology*. 2019;92(3):E253–62.

64. Soldan A, Pettigrew C, Zhu Y, Wang M-C, Moghekar A, Gottesman RF, et al. White matter hyperintensities and CSF Alzheimer disease biomarkers in preclinical Alzheimer disease. *Neurology*. 2020 Mar;94(9):e950–60.

VIII. Annexes

Tableau 7: Annexe 1 - Estimations des associations entre les variables d'ajustement et les biomarqueurs du modèle d'équation structurelle (cohorte Memento)

De	Vers	Effet direct			Effet total		
		β^*	IC (95%)	p-value	β^*	IC (95%)	p-value
homme	volume des HSB	0.014	[-0.070 ; 0.097]	0.751			
Âge (5 ans)	volume des HSB	0.243	[0.221 ; 0.265]	<0.001			
ApoE ϵ 4	volume des HSB	0.111	[0.020 ; 0.202]	0.016			
CAP, BEP, BAC ^a	volume des HSB	-0.028	[-0.138 ; 0.082]	0.622			
BAC ^a	volume des HSB	0.015	[-0.089 ; 0.120]	0.773			
homme	LCR A β 42/A β 40	-0.051	[-0.221 ; 0.120]	0.561	-0.051	[-0.222 ; 0.119]	0.557
Âge (5 ans)	LCR A β 42/A β 40	-0.199	[-0.254 ; -0.144]	<0.001	-0.208	[-0.257 ; -0.160]	<0.001
ApoE ϵ 4	LCR A β 42/A β 40	-0.702	[-0.880 ; -0.523]	<0.001	-0.706	[-0.882 ; -0.530]	<0.001
CAP, BEP, BAC ^a	LCR A β 42/A β 40	0.041	[-0.181 ; 0.262]	0.718	0.042	[-0.180 ; 0.263]	0.711
BAC ^a	LCR A β 42/A β 40	0.034	[-0.187 ; 0.255]	0.765	0.033	[-0.188 ; 0.254]	0.769
homme	LCR tau	-0.158	[-0.305 ; -0.010]	0.036	-0.124	[-0.307 ; 0.060]	0.187
Âge (5 ans)	LCR tau	-0.022	[-0.075 ; 0.031]	0.410	0.118	[0.068 ; 0.169]	<0.001
ApoE ϵ 4	LCR tau	0.039	[-0.126 ; 0.204]	0.642	0.510	[0.329 ; 0.691]	<0.001
CAP, BEP, BAC ^a	LCR tau	-0.063	[-0.254 ; 0.127]	0.515	-0.091	[-0.342 ; 0.159]	0.475
BAC ^a	LCR tau	0.099	[-0.087 ; 0.285]	0.297	0.077	[-0.169 ; 0.323]	0.540
homme	neurodégénération	0.616	[0.536 ; 0.695]	<0.001	0.602	[0.527 ; 0.678]	<0.001
Âge (5 ans)	neurodégénération	0.359	[0.327 ; 0.390]	<0.001	0.390	[0.373 ; 0.408]	<0.001
ApoE ϵ 4	neurodégénération	0.045	[-0.063 ; 0.154]	0.412	0.125	[0.038 ; 0.212]	0.005
CAP, BEP, BAC ^a	neurodégénération	0.037	[-0.069 ; 0.142]	0.497	0.023	[-0.079 ; 0.125]	0.655
BAC ^a	neurodégénération	-0.086	[-0.188 ; 0.016]	0.097	-0.076	[-0.175 ; 0.022]	0.128
homme	cognition	0.204	[0.086 ; 0.322]	0.001	-0.126	[-0.221 ; -0.031]	0.009
Âge (5 ans)	cognition	0.081	[0.029 ; 0.132]	0.002	-0.205	[-0.229 ; -0.182]	<0.001
ApoE ϵ 4	cognition	-0.084	[-0.211 ; 0.044]	0.198	-0.316	[-0.413 ; -0.219]	<0.001
CAP, BEP, BAC ^a	cognition	0.415	[0.292 ; 0.538]	<0.001	0.426	[0.314 ; 0.539]	<0.001
BAC ^a	cognition	0.880	[0.761 ; 0.998]	<0.001	0.908	[0.802 ; 1.013]	<0.001

HSB = hypersignaux de la substance blanche, A β = protéine amyloïde β , LCR = liquide céphalorachidien, ApoE = apolipoprotéine E

* Effet moyen relative à 1 déviation standard

^a. compare au niveau d'étude \leq BEPC

Tableau 8: Annexe 2 - Nombre de données manquantes pour chaque groupe d'exposition à l'hypertension

Variable	Normotendus	Hypertendus		
	(N = 842)	controlled treated (N = 460)	uncontrolled untreated (N = 405)	uncontrolled treated (N = 520)
Âge (années)	0	0	0	0
Sexe	0	0	0	0
Niveau d'étude	1	0	1	1
ApoE ε4	41	26	17	27
Volume des HSB	164	88	59	80
Ratio Aβ42/Aβ40	683	387	342	422
tau phosphorylée	679	386	340	421
Volume de l'hippocampe	60	35	36	38
Epaisseur corticale	55	32	31	31
Fraction parenchymale	59	38	38	41
TEP FDG	359	194	173	213
RLRI-16	4	4	5	5
Figure de Rey	49	31	41	32
Fluence verbale	13	7	10	8
TMT B	25	15	32	25

HSB = hypersignaux de la substance blanche, Aβ = protéine amyloïde β, ApoE = apolipoprotéine E, TEP = tomographie par émission de positron, FDG = 18-fluorodésoxyglucose, TMT B = trail making test B

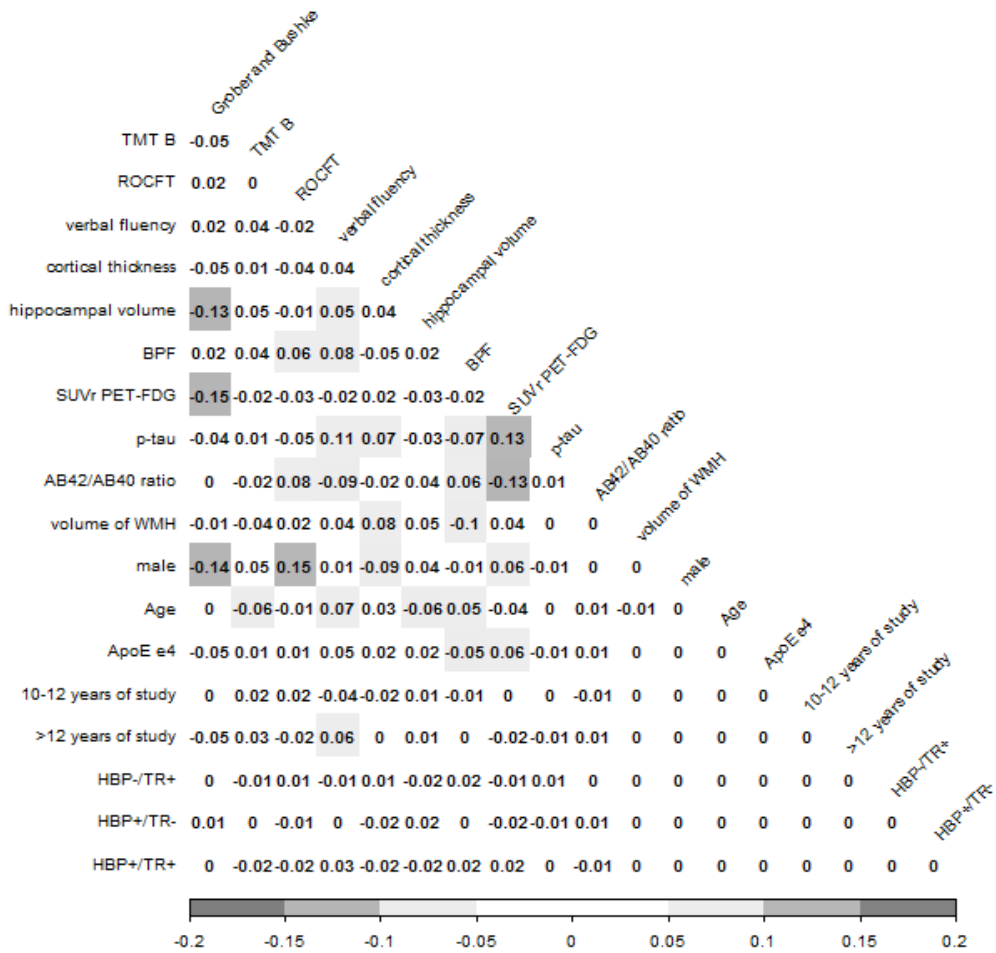


Figure 16: Annexe 3 - Représentation des corrélations résiduelles entre les différentes utilisées variables dans le modèle d'équation structurelle

Titre : Association entre hypertension, traitements anti-hypertenseurs et démence : rôle des biomarqueurs des maladies des petits vaisseaux et des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer

Résumé : L'hypertension artérielle est un important facteur de risque cardiovasculaire et de nombreuses preuves s'accumulent pour suggérer son implication dans le développement de la maladie des petits vaisseaux du cerveau et son rôle potentiel dans la survenue de la démence. Les mécanismes biologiques sont incompris et de nombreuses interrogations subsistent quant à l'implication des anomalies cérébrovasculaires dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer, qui est la principale cause de démence. Les résultats d'une analyse sur les données de la cohorte Memento suggère un impact de l'hypertension artérielle sur les capacités cognitives lorsqu'elle n'est pas contrôlée. D'autres études ont aussi pu montrer ou supposer un intérêt du contrôle de la pression artérielle par l'utilisation de médicaments antihypertenseurs pour réduire le risque de démence. La prise en charge de l'hypertension artérielle en France présente des lacunes importantes en termes de dépistage et d'observance. D'autres études sont nécessaires pour déterminer si l'optimisation de cette prise en charge et du contrôle de la pression artérielle pourrait s'avérer être une stratégie intéressante de prévention de la démence.

Mots clés : hypertension, démence, Alzheimer, maladie des petits vaisseaux

Title : Association between hypertension, antihypertensive treatments and dementia: the role of biomarkers of small-vessel disease and biomarkers of Alzheimer's disease

Abstract : High blood pressure is an important cardiovascular risk factor and there is mounting evidence to suggest its involvement in the development of small vessel disease of the brain and its potential role in the development of dementia. The biological mechanisms are poorly understood and many questions remain about the involvement of cerebrovascular abnormalities in the pathophysiology of Alzheimer's disease, which is the leading cause of dementia. The results of an analysis of the Memento cohort data suggest an impact of high blood pressure on cognitive abilities when uncontrolled. Other studies may also have shown or hypothesized an interest in controlling blood pressure through the use of antihypertensive drugs to reduce the risk of dementia. The management of high blood pressure in France has significant shortcomings in terms of screening and compliance. Further studies are needed to determine whether optimising this management and blood pressure control could be an interesting strategy for dementia prevention.

Keywords : hypertension, dementia, Alzheimer, small vessels disease
