

UFR DE SANTE DE ROUEN NORMANDIE

ANNEE 2021

**THÈSE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'État)

Par

LAROSE Solène

Née le 05 octobre 1993 à Bois-Guillaume

Présentée et soutenue publiquement le 06 octobre 2021

**« Rôle de l'hypertension orthostatique dans le
déclin cognitif des patients de plus de 70 ans
présentant un trouble neurocognitif majeur »**

PRESIDENT DU JURY :

DIRECTEUR DE THESE :

MEMBRES DU JURY :

Professeur Philippe CHASSAGNE

Docteur Frédéric ROCA

Professeur David WALLON

Docteur Mathilde BORDAGE

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**
Professeur Agnès LIARD
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition

Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER (<i>surnombre</i>)	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mme Julie GUEUDRY	HCN	Ophtalmologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne

Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>détachement</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Hervé TILLY (<i>surnombre</i>)	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HC	Rhumatologie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Elodie ALESSANDRI-GRADT	HCN	Virologie
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
M. Vianney GILARD	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Gastroentérologie
M. Sébastien MIRANDA	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
M. Abdellah TEBANI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

ATTACHE TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE à MI-TEMPS

Mme Justine SAULNIER	UFR	Biologie
-----------------------------	-----	----------

II – PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEUIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique

Mr Chervin HASSEL	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Maryline LECOINTRE	Physiologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
M. Romy RAZAKANDRAINIBÉ	Parasitologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice MOISAN	Virologie
M. Henri GONDÉ	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Soukaina GUAOUA-ELJADDI	Informatique
Mme Clémence MEAUSOONE	Toxicologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla SALHI	Pharmacognosie
------------------------	----------------

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mme Elsa **FAGOT-GRIFFIN** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Anne-Sophie PEZZINO	Orthophonie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien VALET

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Rouen

Sommaire

Liste des tableaux et figures :	14
Abréviations :	15
Introduction :	16
Objectifs de l'étude :	19
Patients et méthodes :	20
1) Mesure de la pression artérielle à l'orthostatisme	23
2) Critères de jugement	23
3) Données sociodémographiques et médicales de la population	24
4) Données gériatriques	24
5) Évaluation cognitive	25
6) Suivi longitudinal	27
7) Analyses statistiques	28
Résultats :	29
1) Caractéristiques sociodémographiques et gériatriques lors de la première consultation	29
2) Caractéristiques hémodynamiques	32
3) Caractéristiques sociodémographiques et gériatriques en fonction du statut tensionnel à l'orthostatisme lors de la première consultation	33
4) Évaluation cognitive lors de la première consultation en fonction du statut tensionnel à l'orthostatisme	36
5) Variation annualisée des scores cognitifs en fonction du statut tensionnel à l'orthostatisme	38
6) Association entre le statut tensionnel à l'orthostatisme et le déclin de MMSE annualisé	39
7) Relation entre le différentiel de la PAS à l'orthostatisme et le Δ de MMSE annualisé	40
Discussion :	42
Références :	45

Liste des tableaux et figures

Figure 1 : Flow chart de l'étude

Figure 2 : Relation entre le Δ PAS à l'orthostatisme et le Δ MMSE annualisé

Tableau 1 : Données sociodémographiques et gériatriques à la première consultation

Tableau 2 : Paramètres hémodynamiques au repos et à l'orthostatisme

Tableau 3 : Données sociodémographiques et gériatriques en fonction de la variation de pression artérielle à l'orthostatisme

Tableau 4 : Scores des tests cognitifs en fonction du statut tensionnel à l'orthostatisme

Tableau 5 : Variation annualisée des scores des tests cognitifs en fonction du statut tensionnel à l'orthostatisme

Tableau 6 : Association entre le statut tensionnel à l'orthostatisme lors de la première évaluation et le déclin de MMSE annualisé

Tableau 7 : Facteurs associés au Δ MMSE_{annuel} en régression linéaire

Abréviations

ADL : Activities Daily Living

ARA2 : Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BEP : Batterie d'Évaluation des Praxies

BREF : Batterie Rapide d'Efficiency Frontale

DO80 : Dénomination Oraie 80

FC : Fréquence Cardiaque

HTA : Hypertension Artérielle

HTO : Hypertension Orthostatique

IADL : Instrumental Activities Daily Living

IEC : Inhibiteur Enzyme Conversion

IMC : Index de Masse Corporelle

IQR : Intervalle inter-quartile

MINI GDS : Mini Geriatric Depression Scale

MMSE : Mini Mental State Examination

NTO : Absence de dysrégulation de la pression artérielle à l'orthostatisme

OH : Hypotension Orthostatique

PAD : Pression Artérielle Diastolique

PAS : Pression Artérielle Systolique

PAS : Pression Artérielle Systolique

RI : Rappel Immédiat

RL : Rappel Libre

RL différé : Rappel Libre différé

RT : Rappel Total

RT différé : Rappel Total différé

TNC : Trouble Neurocognitif

Introduction

Le passage à l'orthostatisme s'accompagne d'une redistribution du volume intravasculaire entraînant une réduction transitoire du retour veineux, une diminution du volume sanguin cérébral, du débit cardiaque et de la pression artérielle. Ceci a pour conséquence l'activation des barorécepteurs situés au niveau du sinus carotidien et de l'arc aortique provoquant l'activation du système sympathique de façon réflexe et l'inhibition du système parasympathique restaurant ainsi la pression artérielle systémique (Magkas 2019).

Les troubles de régulation de la pression artérielle à l'orthostatisme sont fréquents chez le sujet âgé. Alors que l'hypotension orthostatique (OH) a été largement étudiée, l'hypertension orthostatique (HTO), dont la prévalence est estimée entre 5 et 30 % de la population, est moins connue (Jordan 2020). Les différences de prévalence observées entre les études dépendent de la définition utilisée et des méthodes de mesure de la pression artérielle. Parmi les méthodes utilisées pour rechercher une HTO, le tilt-test est souvent considéré comme une référence. Cependant, il est difficilement réalisable en pratique courante en gériatrie et il n'est pas physiologique car il ne prend pas en compte la contraction musculaire des membres inférieurs lors de l'orthostatisme.

Plus couramment, une mesure allongée à l'aide d'un tensiomètre électronique, puis à l'orthostatisme actif à 1 et 3 minutes est réalisée. Le seuil de 20 mmHg de majoration de la pression artérielle systolique (PAS) à l'orthostatisme est le plus communément utilisé pour définir l'HTO (Kario 2013). Par ailleurs, la prévalence de l'HTO dépend de l'âge et des comorbidités pouvant expliquer les différences observées entre les études (Kario 2013).

Plusieurs hypothèses sont évoquées pour expliquer la survenue d'une HTO : l'augmentation de la rigidité artérielle liée au vieillissement, des taux plasmatiques de noradrénaline plus importants chez les patients présentant une HTO, possiblement en lien avec la réduction de la sécrétion de rénine chez les patients âgés, ou encore secondaire à une dysautonomie (Jordan 2020 ; Kario 2013).

Ces hypothèses sont soutenues par plusieurs études retrouvant une augmentation de la prévalence de l'HTO avec l'âge, la rigidité artérielle (Hoshida 2005), l'hypertension artérielle, l'obésité (Magkas 2019 ; Townsend 2016), ou le diabète de type 2 (Yoshinari 2005).

Par ailleurs, il est maintenant admis que l'HTO est associée aux pathologies cardiovasculaires. Ainsi, la coronaropathie (Chi 2019), l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (Fan 2010), les accidents vasculaires cérébraux (AVC) et plus particulièrement les AVC lacunaires (Yatsuya 2011) et silencieux (Kario 2002 ; Eguchi 2004), mais également l'athérome carotidien infra-clinique sont associés à l'HTO (Chi 2019).

De plus, une étude récente met en évidence un lien entre l'HTO et l'insuffisance rénale chronique avec un risque plus important d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale (Rouabhi 2021).

Plusieurs études suggèrent également que les conséquences de l'HTO sont graves, cette dernière étant un facteur de risque cardiovasculaire à part entière (Hoshide 2008 ; Kario 2013) et un facteur de risque de mortalité toutes causes confondues (Kostis 2019 ; Veronese 2015 ; Agnoletti 2016).

Alors que les conséquences cardiovasculaires de l'HTO sont de plus en plus documentées, le lien entre cette entité et les troubles neurocognitifs (TNC) a été peu étudié et son association avec le déclin cognitif également. Ainsi, certaines études mettent en évidence une altération plus marquée des tests neuropsychologiques chez les patients ayant des variations de pression artérielle à l'orthostatisme et l'existence de lésions de la substance blanche plus importantes sur l'imagerie cérébrale chez les patients de plus de 75 ans (Matsubayashi 1997).

De plus, quelques études suggèrent des performances aux tests neurocognitifs moindres (Matsubayashi 1997) chez les patients présentant une HTO, notamment concernant les fluences verbales (évaluées par le Phonemic Verbal Fluency test) (Suemoto 2019). De même, nous avons montré dans une étude précédente, que les patients présentant une HTO avaient plus fréquemment une atteinte sévère du Mini Mental State Examination (MMSE) (Roca 2021). Le déclin cognitif, évalué par le MMSE, semble également plus marqué en cas d'HTO dans une population de plus de 65 ans indemne de troubles neurocognitifs (Curreri 2016).

A l'opposé, la relation entre OH et déclin cognitif a été plus étudiée mais est inconstante dans la littérature. Cette association est volontiers retrouvée dans les études longitudinales ayant une longue durée de suivi, mais plus rarement dans les études transversales (Iseli 2019). De plus, les tests cognitifs réalisés varient selon les études rendant difficile les comparaisons (Iseli 2019 ; Peters 2018). Enfin, l'OH est volontiers associée à une atteinte des fonctions exécutives expliquant probablement la négativité des études n'évaluant pas ce domaine cognitif (Suemoto 2019).

La prise en compte de facteurs confondants ou explicatifs est également majeure. En effet, le rôle propre de l'hypertension artérielle (HTA), particulièrement celle débutant en milieu de vie, et de la rigidité artérielle dans la survenue des troubles neurocognitifs et dans le déclin cognitif est maintenant largement démontré (Walker 2017 ; Singer 2014).

Dans les populations gériatriques, les TNC les plus représentés sont les étiologies neurodégénératives, et plus particulièrement la maladie d'Alzheimer, vasculaire et mixte. Actuellement on estime que 50 millions de personnes ont des troubles neurocognitifs à travers le monde en 2018 (Cao 2020) dont 1,2 millions en France en 2014 (Santé Publique France 2019). Les conséquences sont dramatiques en termes de morbi-mortalité (hospitalisations itératives, perte d'autonomie et d'indépendance) et de répercussions psycho-socio-économiques (charge de l'aidant, institutionnalisation) d'où l'intérêt de s'intéresser aux variables qui leur sont associées notamment sur le plan vasculaire.

Objectifs de l'étude :

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'association entre les variations de la pression artérielle à l'orthostatisme, et plus particulièrement l'HTO, et le déclin cognitif global de patients âgés présentant un TNC majeur en lien avec une maladie d'Alzheimer, une origine vasculaire ou mixte.

Les objectifs secondaires étaient :

- D'évaluer l'association entre l'HTO et le déclin des différentes fonctions cognitives de patients âgés présentant un TNC majeur
- D'évaluer la relation entre l'intensité de la variation de pression artérielle lors du passage à l'orthostatisme et le déclin cognitif global de patients âgés présentant un TNC majeur

Patients et Méthodes

Cette étude rétrospective observationnelle longitudinale monocentrique a inclus l'ensemble des patients ayant consulté à deux reprises en hôpital de jour ou en consultation mémoire dans le service de médecine gériatrique du Centre Hospitalo-Universitaire de Rouen entre le 1^{er} janvier 2017 et le 1^{er} avril 2021.

Les critères d'inclusion étaient :

- Un âge ≥ 70 ans
- Une mesure de la pression artérielle allongée et à l'orthostatisme à 1 et 3 min au minimum lors de la première consultation
- La réalisation d'un MMSE au minimum lors de chacune des deux consultations
- Un diagnostic de TNC majeur en lien avec une maladie d'Alzheimer, une origine vasculaire ou mixte retenu dans la conclusion finale de l'hôpital de jour ou de la consultation mémoire

Les critères d'exclusion étaient :

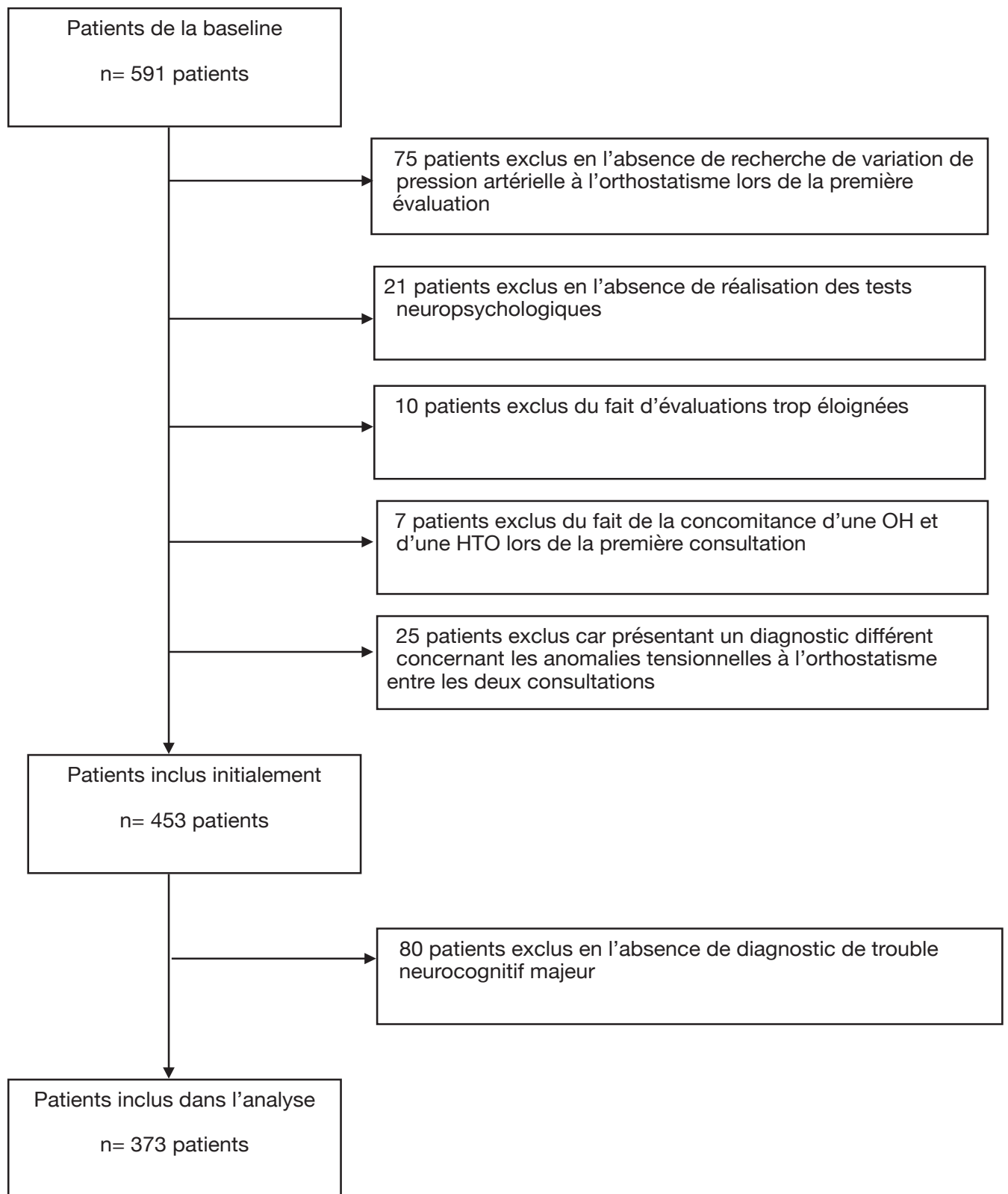
- L'existence d'une OH et d'une HTO concomitantes lors de la même consultation (mesure à 1 et 3 minutes)
- Un diagnostic différent concernant les anomalies tensionnelles à l'orthostatisme entre les deux consultations : OH à la première consultation puis HTO à la deuxième ou l'inverse
- Deux évaluations trop rapprochées (< 4 mois) ou trop éloignées (> 2 ans)
- Les patients n'ayant pas de diagnostic de TNC majeur à l'issue des deux consultations

Ainsi, sur les 591 patients ayant eu deux consultations :

- 75 patients ont été exclus en l'absence de recherche de variation de pression artérielle à l'orthostatisme lors de la première évaluation
- 21 patients ont été exclus du fait de l'absence de réalisation d'un MMSE aux 2 consultations
- 10 patients ont été exclus du fait d'évaluations trop rapprochées ou trop éloignées
- 7 patients ont été exclus car ils présentaient une OH et une HTO lors de la première consultation
- 25 patients ont été secondairement exclus car présentant un diagnostic différent concernant les anomalies tensionnelles à l'orthostatisme entre les deux consultations

- Enfin, sur les 453 patients restants, 373 ont été inclus car ayant un diagnostic confirmé de TNC majeur en lien avec une maladie d'Alzheimer, une origine vasculaire ou mixte (Figure 1)

Figure 1: Flow chart de l'étude



1) Mesure de la pression artérielle à l'orthostatisme :

La pression artérielle systolique (PAS) et diastolique (PAD) ainsi que la fréquence cardiaque (FC) ont été mesurées pour chaque patient à l'aide d'un brassard adapté et d'un tensiomètre automatique (Dynamap Technology V100 Careescape ou Datascope Duo Mindray) en position allongée après cinq minutes de repos puis après une et trois minutes à l'orthostatisme.

Lors de la première consultation :

- L'HTO a été définie par l'augmentation de la pression artérielle systolique ≥ 20 mmHg après 1 et /ou 3 minutes à l'orthostatisme d'après la définition la plus consensuelle utilisée dans la littérature (Kario 2013)
- L'OH a été définie selon les critères de la Société Française d'Hypertension Artérielle par une baisse de la pression artérielle systolique ≥ 20 mmHg et/ou une baisse de la pression artérielle diastolique ≥ 10 mmHg après 1 et /ou 3 minutes à l'orthostatisme (Société Française d'Hypertension Artérielle 2014)

Par ailleurs, la moyenne de la PAS à 1 et 3 minutes d'orthostatisme lors des 2 consultations a été calculée, après adaptation de la méthode proposée par Curreri et coll., telle que :

$$\Delta PAS_{\text{orthostatique}} = \frac{(\Delta PAS_{1'} + \Delta PAS_{3'})_{1\text{ère consultation}} + (\Delta PAS_{1'} + \Delta PAS_{3'})_{2\text{ème consultation}}}{4}$$

2) Critères de jugement :

Le critère de jugement principal était la différence de variation du MMSE annualisé entre les 2 consultations ($\Delta MMSE_{\text{annuel}}$) entre les patients présentant une HTO et ceux ne présentant pas de dysrégulation de la pression artérielle à l'orthostatisme (NTO) ou présentant une OH lors de la première consultation.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- La différence de variation annualisée des autres tests neuropsychologiques évaluant les différentes fonctions cognitives (mémoire, praxies, langage, fonctions exécutives) entre les deux consultations selon le statut à l'orthostatisme (HTO, NTO, OH)
- La relation entre le $\Delta MMSE_{\text{annuel}}$ et la variation moyenne de pression artérielle systolique à l'orthostatisme ($\Delta PAS_{\text{orthostatique}}$)

3) Données sociodémographiques et médicales de la population :

Les données suivantes ont été recueillies à partir du dossier médical informatisé du patient : les données sociodémographiques, les antécédents médicaux, les données biologiques, le nombre et le type de traitements en particulier antihypertenseurs.

Les maladies cardio-vasculaires suivantes ont été recueillies via la notification dans les antécédents médicaux d'une hypertension artérielle, d'un diabète de type 2, d'une insuffisance cardiaque, d'une fibrillation atriale, d'une coronaropathie, de la survenue d'un accident vasculaire cérébral ou d'un accident ischémique transitoire, d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs, d'athérome carotidien ou d'une insuffisance rénale chronique sans que le stade ne soit précisé.

4) Données gériatriques :

La dénutrition était évaluée en fonction de l'Index de Masse Corporelle (IMC) et de l'albumine, et définie telle que :

- Dénutrition modérée en cas d'IMC < 21kg/m² ou une albuminémie < 35 g/L
- Dénutrition sévère en cas d'IMC < 18kg/m² ou une albuminémie < 30g/L (Haute autorité de santé 2019)

La sarcopénie a été définie selon les critères européens révisés en 2019 telle que :

- Sarcopénie probable définie par une force de préhension musculaire au dynamomètre de Jamar pathologique (soit < 27 kg pour les hommes et < 16 kg pour les femmes)
- Sarcopénie sévère définie par une sarcopénie probable associée à une vitesse de marche $\leq 0,8$ m/sec (Cruz-Jentoft 2019)

L'existence d'une chute dans les six mois précédant l'évaluation a été relevée.

L'indépendance et l'autonomie ont été recueillies via les échelles ADL (Katz 1970) et IADL (Lawton 1969) . La perte d'un point d'ADL a été notifiée.

Le syndrome dépressif a été évalué selon des critères anamnestiques durant la consultation ou relevée d'après les antécédents. Le dépistage du syndrome dépressif a été réalisé durant la consultation à l'aide de l'échelle mini-GDS considérée comme pathologique si le score était ≥ 1 (Clément 1997).

5) Évaluation cognitive

L'efficiences cognitive globale a été évaluée par le MMSE et le test de l'horloge :

- Un score MMSE supérieur à 24/30 était considéré comme normal. En cas de TNC majeur un score entre 20 et 24 correspondait à une atteinte légère, un score entre 10 et 20 à une atteinte modérée et un score inférieur à 10 à une atteinte sévère (Folstein 1975 ; Kalafat 2003)
- Le test de l'horloge était considéré comme pathologique s'il était inférieur à 5/7 (Test de l'horloge)

La mémoire a été évaluée par le test de Grober et Buschke. Les seuils pathologiques étaient un :

- Rappel immédiat (RI) inférieur à 14/16
- Rappel libre (RL) évalué par la somme des rappels libres 1, 2 et 3 inférieur à 25/48
- Rappel total (RT) évalué par la somme des rappels totaux 1, 2 et 3 inférieur à 45/48
- Rappel libre différé (RL différé) inférieur à 7/16
- Rappel total différé (RT différé) inférieur à 15/16 (Cerciello 2017)

Les praxies réflexives ont été évaluées par la Batterie d'Évaluation des Praxies (BEP) et considérées comme pathologiques si inférieures à 5/8 (Mahieux-Laurent 2009).

Les fonctions exécutives ont été évaluées par la Batterie Rapide d'Efficiences Frontales (BREF), considérée comme pathologique si $< 11/18$ (Dubois 2000).

Les fluences verbales littérales et catégorielles, évaluées par le nombre de mots commençant par la lettre « p » et le nombre d'animaux cités étaient considérées comme pathologiques si inférieures strictement à 10 et 16 respectivement (Cardebat 1990).

Le langage a été évalué par le test de dénomination orale (DO80) considéré comme pathologique si $< 70/80$ (Deloche 1989).

L'ensemble des tests a été réalisé par les neuropsychologues du service dès lors que le patient pouvait les réaliser.

Le diagnostic de TNC majeur était retenu au terme des deux consultations en accord avec les critères du DSM V, correspondant à un déficit cognitif acquis et évolutif dans un ou plusieurs domaines cognitifs de façon significative, suffisamment important pour induire une perte d'indépendance (American Psychiatric Association 2013).

La présence de troubles du comportement productifs ou non et le type de TNC majeur ont également été recherchés.

Le diagnostic de maladie d'Alzheimer, de TNC majeur d'origine vasculaire ou d'origine mixte était fait selon des critères anamnestiques, cliniques et d'imagerie conformément à la pratique habituelle en gériatrie (McKhann 2011 ; Molin 2016 ; Sachdev 2014 ; Rockwood 2014 ; Custodio 2017 ; Zekry 2002).

6) Suivi longitudinal

Les patients inclus ont été revus soit à l'occasion d'une consultation mémoire soit à l'occasion d'un second hôpital de jour. Le délai médian entre les deux visites était de 217 jours [189-308]. La mesure de la pression artérielle a été réalisée avec la même méthode que lors de la première visite.

L'évaluation cognitive a été réalisée de la même façon que lors de la première visite. Le déclin cognitif global a été défini par la différence entre les scores de MMSE réalisés lors des deux évaluations ($\Delta\text{MMSE} = \text{MMSE}_{V2} - \text{MMSE}_{V1}$).

Le temps entre deux évaluations étant variable selon les patients, ce score a été annualisé tel que $\Delta\text{MMSE}_{\text{annuel}} = \frac{(\Delta\text{MMSE})}{(\text{nombre de jours entre les évaluations})} \times 365$.

Le déclin de chaque fonction cognitive (score brut puis annualisé) a été évalué de la même manière :

- L'efficience cognitive globale représentée par le $\Delta\text{horloge}_{\text{annuel}}$
- La mémoire représentée par le $\Delta\text{RI}_{\text{annuel}}$; $\Delta\text{RL}_{\text{annuel}}$; $\Delta\text{RT}_{\text{annuel}}$; $\Delta\text{RL différé}_{\text{annuel}}$; $\Delta\text{RT différé}_{\text{annuel}}$
- Les praxies représentées par le $\Delta\text{BEP}_{\text{annuel}}$
- Les fonctions exécutives représentées par le $\Delta\text{BREF}_{\text{annuel}}$
- Les fluences verbales littérales et catégorielles, respectivement représentées par $\Delta\text{lettre}_{\text{annuel}}$ et $\Delta\text{animaux}_{\text{annuel}}$
- Le langage représenté par le $\Delta\text{DO80}_{\text{annuel}}$

7) Analyses statistiques

Les variables quantitatives ont été exprimées en médiane [IQR 25 – 75]. Les variables qualitatives ont été exprimées en valeur absolue (%).

La comparaison des caractéristiques démographiques, hémodynamiques, gériatriques et cognitives entre les trois groupes lors de la première consultation a été réalisée à l'aide d'un Khi^2 pour les variables qualitatives et d'un test de Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives.

Le déclin cognitif global caractérisé par le $\Delta\text{MMSE}_{\text{annuel}}$ et le déclin de chaque fonction cognitive (évaluées respectivement par le $\Delta\text{horloge}_{\text{annuel}}$, le $\Delta\text{RI}_{\text{annuel}}$; le $\Delta\text{RL}_{\text{annuel}}$; le $\Delta\text{RT}_{\text{annuel}}$; le $\Delta\text{RL différé}_{\text{annuel}}$; le $\Delta\text{RT différé}_{\text{annuel}}$; le $\Delta\text{BEP}_{\text{annuel}}$; le $\Delta\text{BREF}_{\text{annuel}}$; le $\Delta\text{lettre p}_{\text{annuel}}$ et le $\Delta\text{animaux}_{\text{annuel}}$; le $\Delta\text{DO80}_{\text{annuel}}$) ont été comparés entre les trois groupes par un test de Kruskal-Wallis.

L'association entre le statut de pression artérielle à l'orthostatisme (NTO, OH ou HTO) et le $\Delta\text{MMSE}_{\text{annuel}}$ a été évaluée par régression logistique multinomiale ajustée sur la PAS allongée lors de la première consultation, l'âge, le sexe, le MMSE à la première consultation et l'existence d'un diabète.

Enfin, la relation entre le $\Delta\text{MMSE}_{\text{annuel}}$ et le $\Delta\text{PAS}_{\text{orthostatique}}$ a été évaluée par régression linéaire pas à pas descendante, avec la PAS allongée lors de la première consultation, l'âge, le sexe, le MMSE à la première consultation et l'existence d'un diabète comme facteurs d'ajustement.

Les valeurs de p inférieures à 0,05 ont été considérées comme significatives. Les statistiques ont été réalisées sous R Studio Version 1.4.1106®.

Résultats

1) Caractéristiques sociodémographiques et gériatriques lors de la première consultation

373 patients présentant un TNC majeur ont été inclus dont 126 hommes (34%). L'âge médian était de 83,5 ans [80 – 86,6].

Dans la population étudiée :

- 65% des patients étaient hypertendus
- 21% avaient un diabète de type 2
- 17% avaient une fibrillation atriale
- 26% avaient au moins une maladie cardio-vasculaire dont 9,4% une coronaropathie, 14% un antécédent d'accident vasculaire cérébral, 4,3% une artériopathie oblitérante des membres inférieurs et 4,3% un athérome carotidien
- 9,4% avaient une insuffisance rénale chronique sans que le stade ne soit précisé

72% des patients avaient au moins un traitement antihypertenseur. Parmi ces patients, 40% avaient un IEC/ARA2, 25% un inhibiteur calcique, 36% un β -bloquant, 33% un diurétique et 4,3% avaient un antihypertenseur central. 7,8% des patients avaient un α -bloquant, 34% un antiagrégant plaquettaire, 18% un anticoagulant.

Concernant les thérapeutiques psychotropes, 24% avaient une benzodiazépine, 4% un neuroleptique et 31% un antidépresseur.

Sur le plan des syndromes gériatriques, 56% des patients inclus présentaient une dénutrition, 48% avaient une sarcopénie probable et 37% une sarcopénie sévère, 40% des patients avaient chuté dans les six mois précédant la consultation.

L'ADL médian était de 5,5 [5 – 6] et 39% de la population présentait une perte d'au moins un point d'ADL. L'IADL médian était de 3 [1 – 5].

41% des patients avaient une dépression et 33% un mini-GDS pathologique lors de la consultation.

Le type de TNC majeur diagnostiqué était majoritairement une maladie d'Alzheimer à égalité avec un TNC d'origine mixte (42 %) ; 16 % des patients présentaient un TNC d'origine vasculaire (Tableau 1).

Tableau 1 : Données sociodémographiques et gériatriques à la première consultation	
	Population totale n = 373
Sexe masculin	126 (34)
Age (années)	83,5 [80 – 86,6]
Comorbidités	
Hypertension	243 (65)
Diabète de type 2	78 (21)
Insuffisance cardiaque	52 (14)
Fibrillation atriale	64 (17)
Maladies cardio-vasculaires	98 (26)
- Coronaropathie	35 (9,4)
- AVC	54 (14)
- AOMI	16 (4,3)
- Athérome carotidien	16 (4,3)
Insuffisance rénale chronique	35 (9,4)
DFG (ml/min) (n=288)	70 [56 – 80]
Traitements	
Traitements antihypertenseurs	270 (72)
Nombre de traitements antihypertenseurs	
- 0	104 (28)
- 1	100 (27)
- 2	95 (25)
- 3 ou plus	74 (20)
IEC / ARA2	151 (40)
Inhibiteur calcique	93 (25)
β-bloquant	135 (36)
Diurétiques	124 (33)
Central	16 (4,3)
α-bloquant	29 (7,8)
Antiagrégant plaquettaire	125 (34)
Anticoagulant	66 (18)
Benzodiazépine	89 (24)
Neuroleptique	15 (4)
Antidépresseur	117 (31)
Caractéristiques gériatriques	
Poids (kg)	66 [57 – 78]
IMC (kg/m ²)	26,4 [23,2 – 29,6]
Albumine (g/L) (n=289)	41 [39 – 43,1]
Dénutrition ¹	56 (15)
Vitesse de marche (m/s)	0,72 [0,56 – 0,88]
Vitesse de marche ≤ 0,8m/s	236 (63)
Force de préhension (kg)	18 [14 – 24]
Sarcopénie ²	
- Probable	174 (48)
- Sévère	134 (37)
Chute dans les 6 mois précédent la consultation	148 (40)

IADL	3 [1 – 5]
ADL	5,5 [5 – 6]
Perte d'un point d'ADL	146 (39)
Mini-GDS pathologique ³ (n=230)	47 (33)
Dépression	153 (41)
Type de démence (n=352)	
- Maladie d'Alzheimer	148 (42)
- Démence vasculaire	56 (16)
- Démence mixte	148 (42)

Les résultats sont exprimés en n (%) ou médiane [intervalle interquartile 25 – 75]. AVC : Accident vasculaire cérébral ; AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; DFG : Débit de filtration glomérulaire ; IMC : Index de Masse Corporelle ; IADL : Instrumental Activities of Daily Living ; ADL : Activities of Daily Living ; miniGDS : mini Geriatric Depression Scale.

¹*La dénutrition était définie par un IMC < 21kgm² ou une albumine < 35g/L.*

²*La sarcopénie était définie comme probable si la force de préhension musculaire était pathologique (soit < 27kg pour les hommes et < 16kg pour les femmes). La sarcopénie était définie comme sévère en cas de sarcopénie probable associés à une vitesse de marche ≤ 0,8m/sec.*

³*Mini-GDS considéré comme pathologique si ≥ 1*

2) Caractéristiques hémodynamiques

Parmi les 373 patients, 239 n'avaient pas de dysrégulation de la pression artérielle à l'orthostatisme (64%), 54 avaient une HTO (14,4%) et 80 une OH (21,4%) (Tableau 2).

Tableau 2 : Paramètres hémodynamiques au repos et à l'orthostatisme					
	Population totale n = 373	NTO n = 239	HTO n = 54	OH n = 80	p total
PAS allongée (mmHg)	143 [129 – 162]	141 [127 – 158]	140 [126 – 148]	160 [138 – 181]	<0,001
PAD allongée (mmHg)	72 [65 – 81]	72 [65 – 80]	68 [63 – 74]	78 [70 – 84]	<0,001
Δ PAS 1' (mmHg)	-3 [-11 – 6]	-1 [-8 – 5]	20 [4 – 29]	-23 [-31 – -13]	<0,001
Δ PAS 3' (mmHg)	1 [-9 – 13]	1 [-5 – 9]	26 [21 – 32]	-18 [-26 – -9]	<0,001
Δ PAD 1' (mmHg)	0 [-4 – 6]	1 [-2 – 6]	6 [1 – 13]	-9 [-14 – -2]	<0,001
Δ PAD 3' (mmHg)	2 [-2 – 9]	4 [-1 – 9]	10 [6 – 15]	-5 [-10 – 1]	<0,001
FC allongée (bpm)	69 [62 – 78]	70 [63 – 78]	68 [61 – 78]	67 [60 – 76]	0,2
<i>Les résultats ont été exprimés en médiane [intervalle interquartile 25 – 75]. NTO : absence de dysrégulation de la pression artérielle à l'orthostatisme ; OH : Hypotension orthostatique ; HTO : Hypertension orthostatique ; PAS : Pression Artérielle Systolique ; PAD : Pression Artérielle Diastolique ; ΔPAS 1' : Variation de PAS après 1 minute à l'orthostatisme ; ΔPAS 3' : Variation de PAS après 3 minutes à l'orthostatisme ; ΔPAD 1' : Variation de PAD après 1 minute à l'orthostatisme ; ΔPAD 3' : Variation de PAD après 3 minutes à l'orthostatisme ; FC : Fréquence Cardiaque.</i>					

3) Caractéristiques sociodémographiques et gériatriques en fonction du statut tensionnel à l'orthostatisme lors de la première consultation

Les caractéristiques sociodémographiques des patients ont été comparées entre les trois groupes (NTO, HTO, OH). L'hypertension artérielle et le diabète de type 2 étaient plus fréquents dans les groupes OH et HTO que NTO.

Les autres caractéristiques sociodémographiques étaient comparables entre les groupes (Tableau 3).

Tableau 3 : Données sociodémographiques et gériatriques en fonction de la variation de pression artérielle à l'orthostatisme				
	NTO n = 239	HTO n = 54	OH n = 80	p total
Sexe masculin	82 (34)	14 (26)	30 (38)	0,4
Age (années)	83 [79,4 – 86,2]	84,3 [81,9 – 87,4]	84,1 [79,5 – 86,6]	0,054
Comorbidités				
Hypertension	142 (59)	41 (76)	60 (75)	0,008
Diabète de type 2	41 (17)	13 (24)	24 (30)	0,042
Insuffisance cardiaque	33 (14)	9 (17)	10 (12)	0,8
Fibrillation atriale	45 (19)	6 (11)	13 (16)	0,4
Maladies cardio-vasculaires	55 (23)	16 (30)	27 (34)	0,14
- Coronaropathie	19 (7,9)	6 (11)	10 (12)	0,4
- AVC	29 (12)	9 (17)	16 (20)	0,2
- AOMI	9 (3,8)	2 (3,7)	5 (6,2)	0,6
- Athérome carotidien	9 (3,8)	2 (3,7)	5 (6,2)	0,6
Insuffisance rénale chronique	19 (7,9)	4 (7,4)	12 (15)	0,2
DFG (ml/min) (n=288)	72 [57 – 81]	70 [54 – 80]	63 [54 – 76]	0,2
Traitements				
Traitements antihypertenseurs	172 (72)	38 (70)	60 (75)	0,8
Nombre de traitements antihypertenseurs				0,9
- 0	69 (29)	16 (30)	19 (24)	
- 1	64 (27)	15 (28)	21 (26)	
- 2	63 (26)	11 (20)	21 (26)	
- 3 ou plus	43 (18)	12 (22)	19 (24)	
IEC / ARA2	98 (41)	19 (35)	34 (42)	0,7
Inhibiteur calcique	52 (22)	17 (31)	24 (30)	0,2
β-bloquant	88 (37)	16 (30)	31 (39)	0,5
Diurétiques	80 (33)	17 (31)	27 (34)	>0,9
Central	7 (2,9)	3 (5,6)	6 (7,5)	0,2
α-bloquant	21 (8,8)	3 (5,6)	5 (6,2)	0,6
Antiagrégant plaquettaire	74 (31)	16 (30)	35 (44)	0,09
Anticoagulant	46 (19)	9 (17)	11 (14)	0,5
Benzodiazépine	55 (23)	13 (24)	21 (26)	0,8
Neuroleptique	11 (4,6)	3 (5,6)	1 (1,2)	0,3
Antidépresseur	65 (27)	21 (39)	31 (39)	0,068
Caractéristiques gériatriques				
Poids (kg)	66 [57 – 78]	68 [58 – 79]	64 [58 – 76]	0,8
IMC (kg/m ²)	26,4 [23,2 – 29,7]	26,5 [23,8 – 29,6]	26,4 [22,9 – 28,9]	0,9
Albumine (g/L) (n=289)	41,4 [39,3 – 43,3]	40 [38,6 – 42,3]	40,8 [37,7 – 42,8]	0,2
Dénutrition ¹	36 (15)	4 (7,4)	16 (20)	0,13
Vitesse de marche (m/s)	0,71 [0,56 – 0,88]	0,66 [0,51 – 0,85]	0,79 [0,61 – 0,92]	0,089

Vitesse de marche $\leq 0,8\text{m/s}$	154 (65)	39 (72)	43 (54)	0,074
Force de préhension (kg)	18 [14 – 24]	17 [10 – 20]	18 [14 – 24]	0,14
Sarcopénie ²				
- Probable	108 (46)	28 (53)	38 (49)	0,7
- Sévère	83 (36)	26 (49)	25 (32)	0,12
Chute dans les 6 mois	95 (40)	15 (28)	38 (48)	0,073
IADL	3 [1 – 4]	3 [1 – 5]	3 [1 – 4]	0,8
ADL	5,5 [4,5 – 6]	5,5 [5 – 6]	5,5 [5 – 6]	0,5
Perte d'un point d'ADL	98 (41)	25 (46)	23 (29)	0,077
Mini-GDS pathologique ³ (n=230)	35 (35)	5 (31)	7 (26)	0,7
Dépression	96 (40)	20 (37)	37 (46)	0,5
Type de démence (n=352)				0,8
- Maladie d'Alzheimer	94 (41)	21 (43)	33 (43)	
- Démence vasculaire	35 (15)	6 (12)	15 (20)	
- Démence mixte	98 (43)	22 (45)	28 (37)	

Les résultats sont exprimés en n (%) ou médiane [intervalle interquartile 25 – 75]. AVC : Accident vasculaire cérébral ; AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; DFG : Débit de filtration glomérulaire ; IMC : Index de Masse Corporelle ; IADL : Instrumental Activities of Daily Living ; ADL : Activities of Daily Living ; miniGDS : mini Geriatric Depression Scale ; NTO : absence de dysrégulation de la pression artérielle à l'orthostatisme ; OH : Hypotension orthostatique ; HTO : Hypertension orthostatique.

¹La dénutrition était définie par un IMC < 21kgm² ou une albumine < 35g/L.

²La sarcopénie était définie comme probable si la force de préhension musculaire était pathologique (soit < 27kg pour les hommes et < 16kg pour les femmes). La sarcopénie était définie comme sévère par les critères de la sarcopénie probable associés à une vitesse de marche $\leq 0,8\text{m/sec}$

³MiniGDS considéré comme pathologique si ≥ 1

⁴La dépression était définie sur des critères anamnestiques durant la consultation ou sur les antécédents du patient

4) Évaluation cognitive lors de la première consultation en fonction du statut tensionnel à l'orthostatisme

Le MMSE médian à la première consultation était de 19 [15 – 22]. Les autres résultats des tests cognitifs sont présentés dans le Tableau 4. Les scores des tests cognitifs réalisés lors de la première consultation ont été comparés en fonction du statut tensionnel à l'orthostatisme afin de vérifier l'homogénéité entre les groupes (NTO, HTO, OH). Aucune différence significative n'a été constatée entre les groupes hormis concernant le MMSE initial qui était significativement plus bas dans le groupe HTO ($p = 0,028$) (Tableau 4).

Tableau 4 : Scores des tests cognitifs en fonction du statut tensionnel à l'orthostatisme					
	Population totale n = 373	NTO n = 239	HTO n = 54	OH n = 80	p total
Efficiences cognitive globale					
MMSE, /30	19 [15 – 22]	19 [15 – 22]	18 [15 – 21]	20 [16 – 23]	0,028
Sévérité MMSE ¹					0,5
- Normal	43 (12)	27 (11)	3 (5,6)	13 (16)	
- Atteinte légère	77 (21)	51 (21)	10 (19)	16 (20)	
- Atteinte modérée	240 (64)	151 (63)	39 (72)	50 (62)	
- Atteinte sévère	13 (3,5)	10 (4,2)	2 (3,7)	1 (1,2)	
Test de l'horloge, /7 (n=345)	3 [0 – 5]	3 [1 – 5]	4 [0 – 5]	3 [1 – 6]	0,6
Test de l'horloge pathologique ²	269 (78)	180 (81)	39 (81)	50 (68)	0,051
Fonctions cognitives					
Mnésique (Grober et Buschke) ³ :					
- Rappel immédiat, /16 (n=251)	13 [11 – 15]	13 [11 – 15]	12 [10 – 14]	13 [9 – 14]	0,5
- Rappel libre, /48 (n=251)	7 [2 – 15]	7 [3 – 16]	4 [2 – 10]	8 [2 – 15]	0,5
- Rappel total, /48 (n = 251)	22 [6 – 39]	22 [6 – 39]	16 [5 – 34]	29 [7 – 40]	0,4
- Rappel libre différé, /16 (n=122)	4 [1 – 7]	5 [1 – 6]	4 [4 – 8]	4 [2 – 7]	0,7
- Rappel total différé, /16 (n=121)	13 [11 – 15]	14 [11 – 15]	13 [12 – 14]	13 [11 – 15]	0,9
- Rappel immédiat pathologique	152 (61)	98 (61)	21 (66)	33 (56)	0,6
- Rappel libre pathologique	242 (96)	155 (97)	32 (100)	55 (93)	0,2
- Rappel total pathologique	225 (90)	143 (89)	30 (94)	52 (88)	0,7
- Rappel libre différé pathologique	89 (73)	59 (75)	8 (62)	22 (73)	0,6
- Rappel total différé pathologique	85 (70)	54 (69)	10 (77)	21 (70)	0,9
Praxies réflexives (BEP)					
- BEP, /8 (n=320)	5 [3 – 6]	4 [2 – 6]	4 [2 – 6]	5 [3 – 7]	0,2
- BEP pathologique ⁴	158 (49)	108 (51)	22 (54)	28 (41)	0,2
Fonctions exécutives (BREF)					
- BREF, /18 (n=301)	11 [9 – 13]	11 [9 – 13]	10 [8 – 12]	11 [9 – 13]	0,4
- BREF pathologique ⁵	128 (43)	82 (42)	21 (50)	25 (40)	0,6
Fluences verbales					
- Lettre « p » (n=265)	10 [6 – 14]	10 [7 – 15]	8 [6 – 14]	10 [6 – 14]	0,3
- Animaux (n=282)	12 [9 – 16]	12 [10 – 16]	12 [8 – 16]	13 [9 – 16]	0,6
- Lettre « p » pathologique ⁶	127 (48)	76 (45)	23 (62)	28 (48)	0,2
- Animaux pathologique ⁶	190 (67)	124 (67)	28 (74)	38 (63)	0,6
Langage					
- DO80 (n = 288)	72 [67 – 76]	72 [66 – 76]	72 [67 – 74]	72 [69 – 75]	0,6
- DO80 pathologique ⁷	104 (36)	71 (38)	14 (35)	19 (31)	0,6

Les résultats sont exprimés en n (%) ou médiane [intervalle interquartile 25 – 75]. MMSE : Mini-Mental State Examination ; BEP : Batterie d'Évaluation des Praxies ; BREF : Batterie Rapide d'Efficiences Frontales ; DO : Dénomination Orale ; NTO : absence de dysrégulation de la pression artérielle à l'orthostatisme ; OH : Hypotension orthostatique ; HTO : Hypertension orthostatique ;

¹Normal si MMSe > 24, léger si MMSe entre 20 et 24, modérée si MMSe entre 10 et 20 et sévère si MMSe < 10

²Test de l'horloge pathologique si inférieur à 5/7

³Les seuils pathologiques du test de Grober et Buschke étaient : rappel immédiat < 14/16 ; rappel libre < 25/48 ; rappel total < 45/48 ; rappel libre différé < 7/16 ; rappel total différé < 15/16

⁴BEP pathologique si inférieure à 5/8

⁵BREF pathologique si < 11/18

⁶Fluences verbales étaient évaluées par le nombre de mots cités commençant par la lettre p, considéré comme pathologique si < 10 et par le nombre d'animaux cités, considéré comme pathologique si < 16

⁷Le langage était évalué par la DO80 considérée comme pathologique si < 70/80

5) Variation annualisée des scores cognitifs en fonction du statut tensionnel à l'orthostatisme

Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes concernant la variation annualisée du score de MMSE entre deux évaluations. De même, nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les groupes concernant la variation annualisée des autres tests cognitifs (Tableau 5).

Tableau 5 : Variation annualisée des scores des tests cognitifs en fonction du statut tensionnel à l'orthostatisme					
	Population totale n = 373	NTO n = 239	HTO n = 54	OH n = 80	p total
Efficiences cognitive globale					
Δ MMSE _{annuel}	0 [-4,5 – 2,1]	0 [-4 – 2]	0 [-3,8 – 3,7]	-1,2 [-5 – 2,1]	0,7
Δ horloge _{annuel} (n=291)	0 [-1,7 – 1,9]	0 [-1,7 – 1,9]	0 [-1,1 – 2,2]	0 [-1,7 – 1,8]	0,8
Fonctions cognitives					
Mnésique					
- Δ RI _{annuel} (n=174)	-1 [-3,7 – 1,3]	-1,3 [-3,9 – 1,3]	0 [0 – 1,9]	-1,3 [-3,7 – 1]	0,13
- Δ RL _{annuel} (n=174)	-2 [-5 – 2]	-2 [-5 – 1]	0 [-3 – 4]	-2 [-9 – 1]	0,2
- Δ RT _{annuel} (n=174)	-4 [-14 – 2]	-4 [-13 – 2]	-1 [-10 – 5]	-8 [-19 – 0]	0,4
- Δ RL différé _{annuel} (n=77)	0 [-2,9 – 2,7]	0 [-2,3 – 2]	-0,7 [-5,1 – 2,3]	0 [-2,4 – 3,4]	0,6
- Δ RT différé _{annuel} (n=77)	-1,4 [-3,2 – 1]	-1,4 [-2,5 – 0]	-0,8 [-5 – 2,7]	-0,8 [-3 – 2,1]	0,7
Δ BEP _{annuel} (n=239)	0 [-1,9 – 2]	0 [-2 – 2,4]	0 [-1,9 – 1,8]	0 [-1,9 – 1,9]	>0,9
Δ BREF _{annuel} (n=212)	0 [-2,3 – 1,9]	0 [-2,2 – 1,9]	0 [-3,4 – 1,6]	0 [-2 – 1,7]	>0,9
ΔFluences verbales_{annuel}					
- Lettre « p » (n=170)	1 [-4 – 5]	1 [-4 – 4]	0 [-7 – 5]	2 [-2 – 6]	0,8
- Animaux (n=180)	0 [-6 – 3]	0 [-5 – 3]	-3 [-6 – 2]	-2 [-7 – 4]	>0,9
Δ DO80 _{annuel} (n=195)	-1 [-6 – 3]	-1 [-6 – 3]	-1 [-6 – 2]	-1 [-6 – 3]	0,8
<i>Les résultats sont exprimés en médiane [intervalle interquartile 25 – 75]. NTO : absence de dysrégulation de la pression artérielle à l'orthostatisme ; HTO : Hypertension orthostatique ; OH : Hypotension orthostatique ; MMSE : Mini-Mental State Examination ; RI : rappel immédiat, RL : rappel libre ; RT : Rappel total ; BEP : Batterie d'Évaluation des Praxies ; BREF : Batterie Rapide d'Efficiences Frontales ; DO : Dénomination Orale. Δ_{annuel} : Variation du score cognitif entre les deux consultations rapporté sur 365 jours</i>					

6) Association entre le statut tensionnel à l'orthostatisme et le déclin de MMSE annualisé
Après ajustement sur l'âge, le sexe, la PAS allongée, l'existence d'un diabète de type 2 et le MMSE initial, en prenant comme référence les participants n'ayant pas de dysrégulation de la pression artérielle à l'orthostatisme, ni l'HTO, ni l'OH n'étaient associées à un déclin du MMSE plus marqué (Tableau 6).

Tableau 6 : Association entre le statut tensionnel à l'orthostatisme lors de la première évaluation et le déclin de MMSE annualisé						
	Modèle non ajusté			Modèle ajusté*		
	OR	IC95	p	OR	IC95	p
NTO	Ref	-	-	Ref	-	-
HTO	1,02	(0,97 - 1,08)	0,4	1,01	(0,96 - 1,07)	0,7
OH	0,99	(0,95 - 1,04)	0,7	1,03	(0,98 - 1,08)	0,3

*NTO : absence de dysrégulation de la pression artérielle à l'orthostatisme, HTO : Hypertension orthostatique, OH : Hypotension orthostatique. OR : Odds-ratio, IC : intervalle de confiance.
Modèle ajusté : Régression logistique ajustée sur âge + sexe + PAS allongée + MMSE lors de la première évaluation + Diabète.

7) Relation entre le différentiel de la PAS à l'orthostatisme et le Δ de MMSE annualisé

Il existait une relation linéaire inverse entre le Δ MMSE_{annuel} et le Δ PAS_{orthostatique}

($\beta = -0,05[-0,10 ; -0,01]$ par mmHg, $p = 0,014$) (Tableau 7, Figure 2). De même, il existait une relation linéaire inverse entre le Δ MMSE_{annuel} et la valeur de PAS allongée lors de la première consultation ainsi que le MMSE initial (Tableau 7).

Tableau 7 : Facteurs associés au Δ MMSE _{annuel} en régression linéaire		
	β [IC 95 %]	p
Δ PAS _{orthostatique}	-0,05 [-0,10 ; -0,01]	0,014
PAS allongée	-0,03 [-0,05 ; -0,01]	0,008
MMSE initial	-0,40[-0,52 ; - 0,29]	<0,001

Coefficient β obtenu par régression linéaire pas à pas descendante. Le modèle initial incluait les variables suivantes : l'âge, le sexe, le diabète, la PAS allongée, le Δ PAS à l'orthostatisme et le MMSE initial IC 95% : intervalle de confiance à 95% ; Δ PAS_{orthostatique} : moyenne des différentielles de pression artérielle systolique à l'orthostatisme à 1 et 3 minutes lors des deux évaluations ; PAS allongée : pression artérielle systolique allongée lors de la première évaluation, MMSE initial : Score de Mini Mental State Examination lors de la première évaluation.

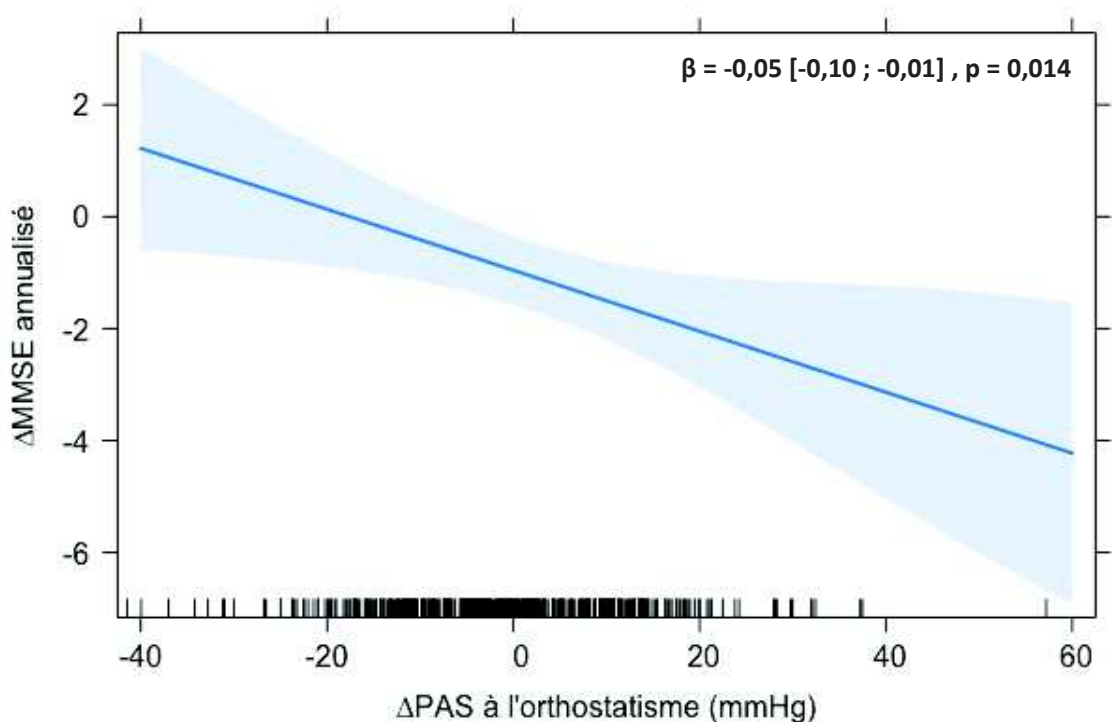


Figure 2 : Relation entre le Δ PAS à l'orthostatisme et le Δ MMSE annualisé.

Coefficient β obtenu par régression linéaire pas à pas descendante. Le modèle initial incluait les variables suivantes : le Δ PAS à l'orthostatisme, l'âge, le sexe le diabète, la PAS allongée et le MMSE initial. L'intervalle de confiance à 95% est représenté par la zone bleu ciel de part et d'autre de la droite de régression.

Δ PAS à l'orthostatisme : moyenne des différentielles de pression artérielle systolique à l'orthostatisme à 1 et 3 minutes lors des deux évaluations ; Δ MMSE annualisé : Différence rapportée sur un an entre les scores de Mini Mental State Examination entre les deux évaluations.

Discussion

Cette étude a évalué le lien existant entre l'augmentation de la pression artérielle à l'orthostatisme et le déclin cognitif chez les patients ayant un TNC majeur. La prévalence de l'HTO et de l'OH était similaire aux données retrouvées dans la littérature (Jordan 2020).

Notre étude ne retrouve pas de lien entre l'existence d'une HTO, selon la définition la plus consensuelle, et le déclin cognitif à court terme de patients âgés présentant un TNC majeur. Cependant, après prise en compte de facteurs confondants tels que le MMSE lors de la première évaluation et la PAS basale au repos, on constate une relation inverse entre l'intensité de l'augmentation de PAS à l'orthostatisme et le déclin du MMSE.

A notre connaissance, il s'agit de la première étude évaluant l'impact de l'HTO sur le déclin cognitif dans une population âgée ambulatoire présentant un TNC majeur. En effet, la plupart des études antérieures sur l'HTO ont été réalisées dans des populations plus jeunes, et s'intéressaient principalement à ses conséquences cardiovasculaires (Magkas 2019 ; Chi 2019 ; Hoshide 2008 ; Agnoletti 2016).

Nous avons choisi une population de patients de plus de 70 ans, ayant un TNC majeur confirmé et ayant bénéficié de deux évaluations cognitives afin d'évaluer le déclin cognitif de ces patients. Le rôle de l'HTO dans le déclin cognitif n'est pas clairement identifié, une étude longitudinale sur 1408 patients retrouvait un lien dans une population plus jeune (âge moyen : 71 ans) et indemne de TNC. Le MMSE initial était d'ailleurs plus élevé (Curreri 2016).

La définition de l'HTO dans notre étude a été choisie d'après les données les plus représentées dans la littérature. Cependant cette définition, basée sur un seuil, est arbitraire tout comme celle de l'OH (Magkas 2019 ; Jordan 2020 ; Kario 2013). Aussi, dans notre étude, la définition de l'HTO par un seuil ne permettait pas d'identifier de lien avec le déclin cognitif. La durée de suivi courte et l'hétérogénéité des diagnostics de TNC majeur peuvent également expliquer ces résultats (Curreri 2016).

L'intensité de l'augmentation de la pression artérielle à l'orthostatisme pourrait agir de manière proportionnelle sur le déclin cognitif. Par analogie, plusieurs études ont montré une courbe en J entre l'intensité de l'hypertension artérielle et le déclin cognitif global (Duron 2008). Une méta-analyse montre également une relation linéaire entre la sévérité de la rigidité artérielle et le déclin cognitif (Pase 2012). Le même type de relation a pu être observé dans plusieurs études évaluant l'association entre OH et déclin cognitif (Peters 2018 ; Wolters 2016). Aussi, nos résultats suggèrent également un effet linéaire de l'intensité de l'HTO sur le déclin cognitif qui pourrait s'expliquer par l'effet délétère des variations de pression artérielle systémique sur l'hémodynamique cérébrale.

Le déclin cognitif a été évalué par le MMSE annualisé afin de tenir compte de la variabilité de temps entre les deux évaluations cognitives. Cette méthodologie présente cependant des limites en comparant des patients ayant des écarts importants de délai entre deux évaluations et suppose une linéarité du déclin cognitif entre les deux évaluations, ce qui n'est pas toujours le cas notamment dans les démences vasculaires (Sachdev 2014). La plupart des études mettant en évidence un lien entre troubles de régulation de la pression artérielle et déclin cognitif utilisait le MMSE comme moyen d'évaluation de l'efficacité globale (Matsubayashi 1997 ; Curreri 2016 ; Wolters 2016 ; Peters 2018). Cependant, ce test n'est pas exhaustif et n'évalue pas chaque fonction cognitive de façon précise.

Nous avons donc pris le parti d'explorer les fonctions cognitives de manière plus détaillée, en utilisant des tests neuropsychologiques validés. Là encore, nous n'avons pas montré de lien entre l'HTO et le déclin d'une fonction cognitive spécifique. Ceci pourrait être dû à un effectif faible, les patients n'ayant pas toujours pu réaliser l'ensemble des tests lors des deux évaluations. Peu d'études se sont intéressées à la variation des autres fonctions cognitives en fonction du statut tensionnel à l'orthostatisme. Une étude retrouvait une atteinte privilégiée des fluences verbales en cas d'HTO mais pas des autres domaines cognitifs après ajustement sur les facteurs confondants (Suemoto 2019). Outre le faible effectif, le choix de certains tests, tels que la BEP ou la BREF, peut être discuté, car trop peu précis pour identifier des modifications significatives des praxies ou des fonctions exécutives. D'un point de vue pratique, le choix de ces tests n'a cependant pas été fait au hasard. En effet, les patients âgés sont plus rapidement fatigables et leurs performances aux tests pourraient s'en trouver modifier. La rapidité de réalisation de chaque test de la batterie proposée permet d'analyser et de dépister quelles fonctions cognitives sont majoritairement atteintes afin de pouvoir orienter le diagnostic.

Les forces de notre étude étaient le suivi longitudinal sur deux évaluations espacées de plusieurs mois, le choix d'une population plus âgée que la plupart des études antérieures et présentant un diagnostic confirmé de TNC majeur et donc à haut risque de déclin cognitif.

Les limites de notre travail étaient son caractère rétrospectif, le délai variable entre les évaluations, même s'il a été pris en compte par l'annualisation des scores, l'absence d'exploration de la physiopathologie de cette relation ainsi que sa temporalité.

En conclusion, cette étude rétrospective menée sur une cohorte de patients âgés ayant un trouble neurocognitif majeur, suivis en ambulatoire, montre un lien entre l'intensité de l'augmentation de PAS à l'orthostatisme et le déclin cognitif global mais pas en cas de définition de l'HTO par le seuil de 20 mmHg. Ces résultats doivent être confirmés par la réalisation d'une étude prospective longitudinale de plus longue durée de suivi et sur un échantillon plus large.

Bibliographie

- Agnoletti D Valbusa F, Labat C, Gautier S, Mourad JJ, Benetos A** PARTAGE study Investigators. Evidence for a Prognostic Role of Orthostatic Hypertension on Survival in a Very Old Institutionalized Population. *Hypertension*. 2016 Jan;67(1):191-6].
- American Psychiatric Association** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
- Cao Q Tan CC, Xu W, Hu H, Cao XP, Dong Q, Tan L, Yu JT.** The Prevalence of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*. 2020;73(3):1157-1166.
- Cerciello M Isella V, Proserpi A, Papagno C.** Assessment of free and cued recall in Alzheimer's disease and vascular and frontotemporal dementia with 24-item Grober and Buschke test. *Neurol Sci*. 2017;38(1):115–122.
- Chi HJ Feng HJ, Chen XJ, Zhao XT, Zhang EX, Fan YF, Meng XC, Zhong JC, Wu SL, Cai J.** The association between orthostatic blood pressure changes and subclinical target organ damage in subjects over 60 years old. *J Geriatr Cardiol*. 2019 May;16(5):387-394.
- Clément JP Nassif RF, Léger JM, Marchan F.** Mise au point et contribution à la validation d'une version française brève de la Geriatric Depression Scale de Yesavage [Development and contribution to the validation of a brief French version of the Yesavage Geriatric Depression Scale]. *Encephale*. 1997 Mar-Apr;23(2):91-9.
- Cruz-Jentoft AJ Sayer AA.** Sarcopenia. *Lancet*. 2019;393:2636–2646.
- Curreri C Giantin V, Veronese N, Trevisan C, Sartori L, Musacchio E, Zambon S, Maggi S, Perissinotto E, Corti MC, Crepaldi G, Manzato E, Sergi G.** Orthostatic Changes in Blood Pressure and Cognitive Status in the Elderly: The Progetto Veneto Anziani Study. *Hypertension*. 2016 Aug;68(2):427-35.
- Custodio N Montesinos R, Lira D, Herrera-Pérez E, Bardales Y, Valeriano-Lorenzo L.** Mixed dementia: A review of the evidence. *Dement Neuropsychol*. 2017 Oct-Dec;11(4):364-370.
- D. Cardebat B. Doyon, M. Puel, P. Goulet, Y. Joannette.** Evocation lexicale formelle et sémantique chez les sujets normaux: performance et dynamique de production en fonction du sexe, de l'âge et du niveau d'études. *Acta Neurologica Belgica*, 90 (1990), pp. 207-217.
- Deloche G., Metz-Lutz, M.N., Kremin, H., Hannequin, D., Ferrand, L., Perrier, D., Dordain, M., Quint, S., Cardebat, D., Lota, A.M., Van Der Linden, M., Larroque, C., Bunel, G., Pichard, B., & Naud, E.** (1989). Test de dénomination orale de 80 images : DO 80. Paris : ECPA.
- Dubois B Slachevsky A, Litvan I, Pillon B** The FAB: a frontal assessment battery at bedside. *Neurology* 2000;55:1621–1626.
- Duron E Hanon O.** Hypertension, cognitive decline and dementia. *Arch Cardiovasc Dis*. 2008 Mar;101(3):181-9.
- Eguchi K Kario K, Hoshide S, Hoshide Y, Ishikawa J, Morinari M, Hashimoto T, Shimada K.** Greater change of orthostatic blood pressure is related to silent cerebral infarct and cardiac overload in hypertensive subjects. *Hypertens Res*. 2004 Apr;27(4):235-41.
- Fan XH Wang Y, Sun K, Zhang W, Wang H, Wu H, Zhang H, Zhou X, Hui R.** Disorders of orthostatic blood pressure response are associated with cardiovascular disease and target organ damage in hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2010 Aug;23(8):829-37.
- Folstein MF Folstein SE, Mc Hugh PR.** "Mini-Mental State" A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J psychiat Res* 1975 ; 12:189-98.
- Haute autorité de santé** Diagnostic de la dénutrition de l'enfant et de l'adulte. 2019.
- Hoshide S Kario K, Eguchi K, Ishikawa J, Morinari M, Shimada K.** Altered aortic properties in elderly orthostatic hypertension. *Hypertens Res*. 2005 Jan;28(1):15-9.

Hoshide S Matsui Y, Shibasaki S, Eguchi K, Ishikawa J, Ishikawa S, Kabutoya T, Schwartz JE, Pickering TG, Shimada K, Kario K Japan Morning Surge-1 Study Group. Orthostatic hypertension detected by self-measured home blood pressure monitoring: a new cardiovascular risk factor for elderly hypertensives. *Hypertens Res.* 2008 Aug;31(8):1509-16.

Iseli R Nguyen VTV, Sharmin S, Reijnierse EM, Lim WK, Maier AB. Orthostatic hypotension and cognition in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol.* 2019 Jun;120:40-49.

Jordan J. Ricci F., Hoffmann F., Hamrefors V., Fedorowski A. Orthostatic hypertension critical appraisal of an overlooked condition. *Hypertension.* 2020 ; 75:1151–1158.

Kalafat M Hugonot-Diener L, Poitrenaud J Standardisation et étalonnage français du MiniMental State (MMS) version GRÉCO. *Rev Neuropsychol.* 2003;13(2):209-36.

Kario K Eguchi K, Hoshide S, Hoshide Y, Umeda Y, Mitsuhashi T, Shimada K. U-curve relationship between orthostatic blood pressure change and silent cerebrovascular disease in elderly hypertensives: orthostatic hypertension as a new cardiovascular risk factor. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Jul 3;40(1):133-41.

Kario K. Orthostatic hypertension-a new haemodynamic cardiovascular risk factor. *Nat Rev Nephrol.* 2013 Dec;9(12):726-38.

Katz S. Down T.D., Cash H.R., Grotz R.C. Progress in the development of the index of ADL. *Gerontology.* 1970;10:20–30.

Kostis W.J., Sargsyan, D., Mekkaoui, C. et al. Association of orthostatic hypertension with mortality in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *J Hum Hypertens* 33, 735–740 (2019).

Lawton M.P., & Brody, E.M. (1969). Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist*, 9(3), 179-186.

Magkas N Tsioufis C, Thomopoulos C, Dilaveris P, Georgiopoulos G, Doumas M, Papadopoulos D, Tousoulis D. Orthostatic hypertension: From pathophysiology to clinical applications and therapeutic considerations. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2019 Mar;21(3):426-433.

Mahieux-Laurent F. et al (2009). Validation d'une batterie brève d'évaluation des praxies gestuelles pour consultation Mémoire. *Revue Neurologique*, 165,6/7, 560-567.

Matsubayashi K Okumiya K, Wada T, Osaki Y, Fujisawa M, Doi Y, Ozawa T. Postural dysregulation in systolic blood pressure is associated with worsened scoring on neurobehavioral function tests and leukoaraiosis in the older elderly living in a community. *Stroke.* 1997 Nov;28(11):2169-73.

McKhann GM Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011 May;7(3):263-9.

Molin P Rockwood K. The New Criteria for Alzheimer's Disease - Implications for Geriatricians. *Can Geriatr J.* 2016 Jun 29;19(2):66-73.

Pase MP Herbert A, Grima NA, Pipingas A, O'Rourke MF. Arterial stiffness as a cause of cognitive decline and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Intern Med J.* 2012 Jul;42(7):808-15.

Peters R Anstey KJ, Booth A, Beckett N, Warwick J, Antikainen R, Rockwood K, Peters J, Bulpitt CJ. Orthostatic hypotension and symptomatic subclinical orthostatic hypotension increase risk of cognitive impairment: an integrated evidence review and analysis of a large older adult hypertensive cohort. *Eur Heart J.* 2018 Sep 1;39(33):3135-3143.

Roca F Rougette K, Zmuda L, Noel G, Larose S, Bordage M, Chassagne P. Association between orthostatic hyper- and hypotension with geriatric syndromes: a cross-sectional study. 2021. En cours de révision dans *BMC Geriatrics*.

Rockwood K Macknight C, Wentzel C, Black S, Bouchard R, Gauthier S, Feldman H, Hogan D, Kertesz A, Montgomery P. The diagnosis of "mixed" dementia in the Consortium for the Investigation of Vascular Impairment of Cognition (CIVIC). *Ann N Y Acad Sci*. 2000 Apr;903:522-8.

Rouabhi M Durieux J, Al-Kindi S, Cohen JB, Townsend RR, Rahman M. Orthostatic Hypertension and Hypotension and Outcomes in CKD: The CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *Kidney Med*. 2021 Feb 6;3(2):206-215.e1.

Sachdev P Kalaria R, O'Brien J, Skoog I, Alladi S, Black SE, Blacker D, Blazer DG, Chen C, Chui H, Ganguli M, Jellinger K, Jeste DV, Pasquier F, Paulsen J, Prins N, Rockwood K, Roman G, Scheltens P International Society for Vascular Behavioral and Cognitive Disorders. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2014 Jul-Sep;28(3):206-18.

Santé Publique France Maladie d'Alzheimer et autres démences. 2019.

Singer J Trollor JN, Baune BT, Sachdev PS, Smith E. Arterial stiffness, the brain and cognition: a systematic review. *Ageing Res Rev*. 2014 May;15:16-27.

Société Française d'Hypertension Artérielle Prise en charge de l'hypotension orthostatique ; 2014.

Suemoto CK Baena CP, Mill JG, Santos IS, Lotufo PA, Benseñor I. Orthostatic Hypotension and Cognitive Function: Cross-sectional Results From the ELSA-Brasil Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019 Feb 15;74(3):358-365.

Test de l'horloge version GRECO.

Townsend RR Chang TI, Cohen DL, Cushman WC, Evans GW, Glasser SP, Haley WE, Olney C, Oparil S, Del Pinto R, Pisoni R, Taylor AA, Umanath K, Wright JT Jr, Yeboah J SPRINT Study Research Group. Orthostatic changes in systolic blood pressure among SPRINT participants at baseline. *J Am Soc Hypertens*. 2016 Nov;10(11):847-856.

Veronese N De Rui M, Bolzetta F, Zambon S, Corti MC, Baggio G, Toffanello ED, Maggi S, Crepaldi G, Perissinotto E, Manzato E, Sergi G. Orthostatic Changes in Blood Pressure and Mortality in the Elderly: The Pro.V.A Study. *Am J Hypertens*. 2015 Oct;28(10):1248-56.

Walker KA Power MC, Gottesman RF. Defining the Relationship Between Hypertension, Cognitive Decline, and Dementia: a Review. *Curr Hypertens Rep*. 2017 Mar;19(3):24.

Wolters FJ Mattace-Raso FU, Koudstaal PJ, Hofman A, Ikram MA and Group. **Heart Brain Connection Collaborative Research** Orthostatic Hypotension and the Long-Term Risk of Dementia: A Population-Based Study. *PLoS Med*. 2016 Oct 11;13(10):e1002143.

Yatsuya H Folsom AR, Alonso A, Gottesman RF, Rose KM ARIC Study Investigators. Postural changes in blood pressure and incidence of ischemic stroke subtypes: the ARIC study. *Hypertension*. 2011 Feb;57(2):167-73.

Yoshinari M Wakisaka M, Nakamura U, Yoshioka M, Uchizono Y, Iwase M. Orthostatic hypertension in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001 ; 24 :1783-1786.

Zekry D Hauw JJ, Gold G. Mixed dementia: epidemiology, diagnosis, and treatment. *J Am Geriatr Soc*. 2002 Aug;50(8):1431-8.

Résumé

Introduction : Les troubles de la régulation de la pression artérielle à l'orthostatisme sont fréquents chez le sujet âgé. Alors que l'hypotension orthostatique (OH) a été largement étudiée, l'hypertension orthostatique (HTO) est moins connue en particulier son rôle dans le déclin cognitif des patients âgés présentant un trouble neurocognitif (TNC) majeur.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'association entre l'HTO et le déclin cognitif global de ces patients. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'association entre l'HTO et le déclin des fonctions cognitives spécifiques de ces patients et la relation entre l'intensité de la variation de pression artérielle à l'orthostatisme et le déclin cognitif.

Patients et méthodes : Cette étude rétrospective longitudinale a inclus l'ensemble des patients présentant un trouble neurocognitif majeur ayant bénéficié d'un MMSE lors de deux consultations mémoire de gériatrie. Les caractéristiques sociodémographiques et gériatriques ont été recueillies. L'HTO était définie par une majoration de la pression artérielle systolique (PAS) ≥ 20 mmHg à l'orthostatisme. La variation moyenne de PAS à l'orthostatisme (Δ PAS_{orthostatique}) a été calculée. La différence entre deux évaluations des scores du MMSE et de tests évaluant les différentes fonctions cognitives ont été calculées et annualisées (Δ MMSE_{annualisé}). Ces différences ont été comparées selon le statut tensionnel à l'orthostatisme. La relation entre la Δ MMSE_{annualisé} et la Δ PAS_{orthostatique} a été évaluée.

Résultats : 373 patients ont été inclus dont 126 hommes (34%). L'âge médian était de 83,5 ans [80 – 86,6]. 239 patients n'avaient pas de dysrégulation de la pression artérielle à l'orthostatisme (64%), 54 avaient une HTO (14,4%) et 80 une OH (21,4%). Le MMSE médian à la première consultation était de 19 [15 – 22], significativement plus bas dans le groupe HTO. Il n'a pas été mis en évidence d'association entre l'HTO et le déclin cognitif global ou spécifique. Après ajustement sur l'âge, le sexe, la PAS allongée, le MMSE lors de la première évaluation et le diabète, il existait une relation linéaire inverse entre la Δ MMSE_{annualisé} et la Δ PAS_{orthostatique} ($\beta = -0,05[-0,10 ; -0,01]$ par mmHg, $p = 0,014$).

Conclusion : Il existe un lien entre le déclin cognitif global et l'intensité de l'augmentation de PAS à l'orthostatisme chez les sujets âgés présentant un trouble neurocognitif majeur. Cette association n'est pas retrouvée en utilisant la définition classique de l'HTO.

Mots clés : Hypertension orthostatique, hypotension orthostatique, déclin cognitif, MMSE, troubles neurocognitifs.