



La démence et le cardiologue

AMMPPU - Thionville - Le 05/04/08

Dr BUSAC Jean-Claude





Les faits

- 855 000 personnes - 225 000 cas/an
- MA + lésions vasculaires cérébrales
- CV : 1^e cause décès de MA
- Buts :
 - optimiser prévention
 - ↓ aggravation
 - ↓ morbimortalité
- Pas de ttt curatif → « prévention primaire »
 - facteurs de risque vasculaires (HTA)
 - hygiène de vie (alimentation - activités sportives - vie sociale ...)





Démences primaires, irréversibles

Dégénératives

- Maladie d'Alzheimer (MA)
- Maladie de Parkinson
- Chorée de Huntington
- Sclérose en plaques
- Maladie de Pick
- Démence du lobe frontal
- Démence avec corps de Léwy
- Maladie de Creutzfeldt-Jakob
- Autres démences très rares

Vasculaires (DV)

- Démences multi-infarctus
- Maladie de Binswanger
- Il existe également des formes mixtes de démence vasculaire et dégénérative : démence mixte





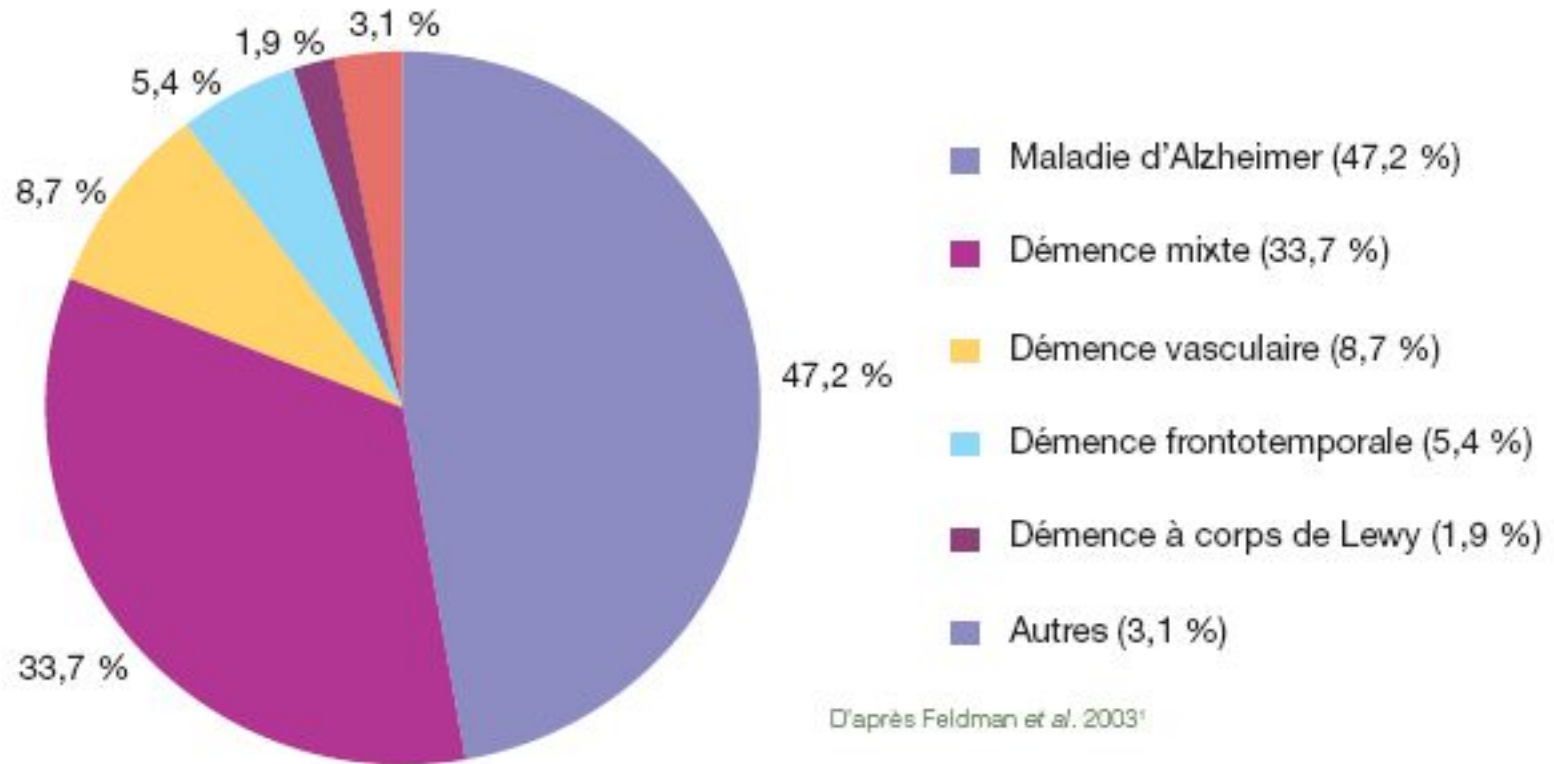
Démences secondaires, réversibles

- Troubles hormonaux (thyroïde)
- Sous-alimentation (manque de vit B12)
- Traumatismes crânio-cérébraux
- Troubles du métabolisme
- Intoxication (alcool, médicaments ...)
- Maladies infectieuses
- Démence hydrocéphalique
- ...





Répartition des démences





Histopathologie MA

- Lésions :
 - dégénérescences neurofibrillaires progressives
 - plaques séniles diffuses
 - pertes synaptiques et neuronales
- Mais :
 - NS
 - même chez sujet âgé non dément (pré-clinique ?)
- D'où :
 - densité des plaques séniles
 - extension topo dégén. neurofibr.





Histopathologie DV

- Lésions paroi vasculaire :
 - artériosclérose
 - lipohyalinose
 - angiopathie amyloïde cérébrale
- Dysfonction endothéliale (EIM)
- Ischémiques :
 - de la substance blanche - leucoaraïose
 - lacunes
 - infarctus cérébraux (stratégique thalamus - hippocampe / CADASIL du sujet jeune)
- Hémorragies





Leucoaraiïose

- Microangiopathie :
 - substance blanche
 - artères perforantes
 - imagerie : zones d'hypersignal (HSB)
- Etudes :
 - Longstreth (1996) :
 - 330 pts (>65 ans / AVC Ø)
 - 4 % sans HSB - 80 % avec HSB modérée
 - corrélation HSB avec : âge / infarctus silencieux /HTA syst / déclin cognitif





Leucoaraïose

- Etudes :
 - Goldstein (1998) :
 - 144 pts (55 - 88 ans / HTA Ø)
 - corrélation HSB avec : âge /HTA syst / non dipping /déclin cognitif
 - Berahmoune :
 - 345 pts (< 60 ans / HTA)
 - corrélation score HSB / score mémoire / gènes métabolisme lipidique - régulation PA
 - Kerney-Schwartz :
 - 378 pts (70 ans / HTA / tr cognitifs)
 - corrélation HSB : âge / PAD / EIM / facteur Willebrand





Histopathologie

- MA - pathologie cérébro-vasculaire : association fréquente ++
 - MA : 50% lésions vasculaires
 - démences vasculaires (DV) : 50% lésions dégénératives
 - Démence : combinaison de processus de vieillissement et de processus pathologiques
 - d'origine neurodégénérative
 - d'origine vasculaire
 - d'autres étiologies
- **MA avec composante cérébro-vasculaire**





Les facteurs de risque

- L'âge
- Sexe féminin
- Un bas niveau socio-éducatif
- Facteurs génétiques
 - polymorphisme de l'apolipoprotéine E (allèle $\epsilon 4$)
 - polymorphisme du gène de l'angiotensine I
- HTA et facteurs de risque CV





Une physiopathologie commune

- Activation SRAA
- Dysfonction plaquettaire
- Angiogenèse pathologique
- ↓ synthèse de NO
- Troubles métabolisme cholestérol
- Stress oxydatif





Etude REAL.FR

- MA - 520 pts :
 - HTA : 45%
 - hypercholestérolémie : 24%
 - diabète : 10%
 - ACFA chronique : 10%
 - tabagisme : 5%
- FDR :
 - 1 : 42%
 - 2 : 14%
 - 3 : 2.6%





Facteurs de risque

1. HTA
2. Diabète
3. Dyslipémie
4. Σ métabolique
5. Alimentation
6. ACFA
7. Autres





L'HTA

- Facteur de risque majeur pour AVC - IC
- Fréquence ↑ avec l'âge :
 - 5% - 60 ans
 - 15% - 70 ans
 - 25% - 90 ans
- Démence :
 - 1% - 60 ans
 - 10% - 80 ans
 - 40% - 90 ans





HTA et fonctions cognitives

| Etudes | Nombre pts | Age | Tests utilisés | Corrélation |
|-------------------|------------|----------|------------------------------------|--------------------|
| Wallace - 1985 | 2433 | 65 | Free-call Memory Test | ∅ PAD - ⊗ PAS |
| Farmer - 1987 | 2032 | 55 - 89 | Kaplan Albert - Battery | ⊗ |
| Sherr - 1991 | 3809 | 65 | Memory Test, Short Mental Status | ⊗ |
| Starr - 1993 | 598 | 70 | Mini-Mental Test | ∅ PAS - PAD |
| Desmond - 1993 | 249 | 70.8 | Tests spécifiques | ⊗ |
| Kuusisto - 1993 | 744 | 73 | Mini-Mental Test, Trail Making ... | ∅ PAS - PAD |
| Gale - 1996 | 973 | > 65 | Hodkinson Abbreviated Mental Test | ∅ PAD |
| Guo - 1997 | 1736 | 75 - 101 | Mini-Mental Test | ⊕ PAS - PAD |
| Kilander - 1997 | 999 (♂) | 70 | Mini-Mental Test | ∅ PAS - PAD |
| Cacciatore - 1997 | 1106 | 65 - 95 | Mini-Mental Test | Déclin PAD - ∅ PAS |
| Van Boxtel - 1997 | 936 | 24 - 81 | Tests spécifiques | ⊗ |
| Seux - 1998 | 2252 | 60 | Mini-Mental Test | ∅ PAS |

Etudes transversales d'après Seux M-L, Forette F





HTA et fonctions cognitives

| Etudes | Nb pts | Age | Durée | Tests utilisés | Corrélation |
|-----------------|----------|----------|---------|---|---|
| Wilkie - 1971 | 202 | 60 - 79 | 10 | Wechler Adult Intelligence Scale | ⊕ (sauf HTA limite 60-69 ans) |
| Elias - 1993 | 1695 | 55 - 88 | 12 - 14 | Kaplan Albert - Battery | ⊕ PAS - PAD |
| Launer - 1995 | 3735 (♂) | 78 | 25 | CASI | ⊕ PAS - ∅ PAD |
| Guo - 1997 | 1736 | 75 - 101 | 3.5 | Mini-Mental Test | ⊕ PAS |
| Okumiya - 1997 | 155 | 70 - 91 | 3 | Mini-Mental Test | Courbe en J |
| Starr - 1997 | 603 | > 69 | 4 | Mini-Mental Test, National Adult Reading test | ⊕ PAS |
| Kilander - 1997 | 999 (♂) | 72 | 20 | Mini-Mental Test, Trail Making Test | ∅ PAD |
| Tzourio - 1999 | 1373 | 59 - 71 | 4 | Mini-Mental Test | ⊕ PAS - PAD |
| Glynn - 1999 | 2068 | 65 - 102 | 9 | Short Mental Status, East Boston Memory Test | Courbe en J (scores > PAS = 130-139) |

Etudes longitudinales d'après Seux M-L, Forette F





HTA et MA

| Etudes | Nombre pts | Durée (années) | Age pts | RR (IC 95%) |
|--------------------|------------|----------------|---------|-------------|
| Launer - 1995 | 3703 | 25 | 50 | 4.3 |
| Launer - 2000 | 4678 | 25 | 52.7 | 3.6 |
| Kivipelto - 2001 | 1449 | 21 | 53 | 3.1 |
| Qiu - 2003 | 1270 | 6 | 81 | 1.4 |
| Luchshinger - 2005 | 1138 | 5.5 | 76 | 1.4 |
| Whitmer - 2005 | 8845 | 30 | 40 - 44 | 1.3 |





HTA et MA

| Etudes | Nombre pts | Durée (années) | Age pts | RR (IC 95%) |
|----------------|------------|----------------|---------|-------------|
| Posner - 2002 | 1259 | 2 - 7 | > 65 | 0.9 |
| Lindsay - 2002 | 6434 | 5 | > 65 | 0.9 |





Résultats

- La majorité des études est positive : une HTA vers 50 ans est un facteur prédictif :
 - systolique ↑
 - diastolique ↓
 - absence de « dipping »
- Mais :
 - populations différentes (âge / durée / test / sexe ...)
 - études transversales ou longitudinales
 - valeurs tensionnelles :
 - absolues - critères de jugement
 - évolution avec l'âge : ↑ PAS - ↓ PAD - ↑ PP
 - évolution ≠ chez les « pré-déments » ?
 - tests d'évaluation différents





Ttt anti-HT

- Améliorer la morbi-mortalité CV :
 - IC - cardiopathie hypertensive
 - AVC
 - ischémiques
 - hémorragiques
 - IDM - coronaropathie
- Prévenir ou retarder l'apparition d'une démence quel qu'en soit le type (post AVC > 30%)





HTA et MA

| Etudes | Nombre pts | Durée (années) | Ttt | Résultats |
|---------------|------------|----------------|-----------|-----------|
| SHEP - 1993 | 4736 | 5 | Diur | Ø - AVC ⊕ |
| Prince - 1996 | 2584 | 4.5 | Diur - BB | Ø |





Ttt HTA et MA

| Etudes | Nombre pts | Durée (années) | Ttt | Réduction obtenue |
|------------|------------|----------------|------------------|--|
| SYST-EUR | 2418 | 2 | Ica ± IEC ± diur | 50% démences |
| SYST-EUR 2 | 2902 | 4 | Ica ± IEC ± diur | 55% démences |
| PROGRESS | 6105 | 4 | IEC ± diur | 34% démences avec AVC récid |
| HOPE | 9297 | 4.5 | IEC | 41% déclin cogn. |
| SCOPE | 4964 | 4 | ARA II ± diur | Réd du déclin cogn. préexistant (p=0.04) |

Ica : inhibiteurs calciques - IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion - ARA II : antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II - diur : diurétiques - BB : bêta-bloquant

Etudes randomisées en double aveugle contre placebo





- Méta-analyse de Feigin :
 - Progress - SHEP - SYST-EUR - Scope
 - 23505
 - NS
- Efficacité variable avec la classe médic ?
 - indépendante ↓ PA
 - ∅ Baltimore study : ICa





Recommandations HAS 2005

- Il a été démontré que la réduction de la pression artérielle diminuait l'incidence des événements cardiovasculaires, l'insuffisance cardiaque, les AVC et le risque de **démence** (grade A)
- Au-delà de 80 ans, les données actuelles justifient l'intervention thérapeutique chez ces patients, en raison d'un bénéfice sur la prévention des AVC (grade B)
- Une évaluation de la fonction cognitive est recommandée chez l'hypertendu de plus de 75 ans au moyen d'une échelle MMSE en raison du risque de survenue de démence et afin d'évaluer le risque de mauvaise observance du traitement





Facteurs de risque

1. HTA
2. **Diabète**
3. Dyslipémie
4. Σ métabolique
5. Alimentation
6. ACFA
7. Autres





Diabète et MA

| Etudes | Nombre pts | Durée (années) | Age pts | RR (IC 95%) |
|--------------------------|------------|----------------|---------|------------------------|
| Ott - 1999 | 6370 | 2 | 69 | 1.9 |
| Peita - 2002 | 2574 | 28 | 50 | 1.8 |
| Schnaider Beeri -2004 | 1892 (♂) | 35 | 44 | 2.8 |
| Xu - 2004 | 1301 | 6 | 81 | 1.3 2.8 (D + ↑ PAS) |
| Arvanitakis - 2004 | 824 | 9 | 55 | 1.7 |





Diabète et MA

| Etudes | Nombre pts | Durée (années) | Age pts | RR (IC 95%) |
|-------------------|------------|----------------|---------|-------------|
| Curb - 1999 | 3734 (♂) | 15 | 45 - 68 | 1.0 |
| Luchsinger - 2001 | 1262 | 4.3 | > 65 | 1.3 |
| Lindsay - 2002 | 4615 | 5 | > 65 | 1.0 |





Diabète et MA

- Etudes hétérogènes :
 - populations différentes (âge / durée / test / sexe ...)
 - études transversales ou longitudinales
 - valeurs diabète
 - tests d'évaluation différents
 - ttt ou non
- Diabète isolé - associé :
 - ↑ PAS
 - allèle $\epsilon 4$ (Xu - 2.4)
- Pas d'étude avec contrôle glycémique strict





Facteurs de risque

1. HTA
2. Diabète
3. **Dyslipémie**
4. Σ métabolique
5. Alimentation
6. ACFA
7. Autres





Dyslipidémie et MA

| Etudes | Nombre pts | Durée (années) | Age pts | RR (IC 95%) |
|------------------|------------|----------------|---------|-------------|
| Kivipelto - 2001 | 1449 | 21 | 53 | 2.1 |
| Notkola - 1998 | 444 | 30 | 40 - 59 | 3.1 |





Dyslipidémie

- Etudes avec les statines : PROSPER - ASCOT - HPS - WOSCOPS - LIPID - CARE - 4S
- Déclin cognitif ?
- Patients très âgés ?
- Effets non lipidiques ?
 - anti-inflammatoire
 - stabilisation de la plaque
 - anti-thrombotique
 - angiogenèse ...





Facteurs de risque

- HTA
- Diabète
- Dyslipémie
- **Σ métabolique**
- Alimentation
- ACFA
- Autres





Syndrome métabolique

- 959 pts - 337 ♂ - 622 ♀
- 69 - 78 ans
- Syndrome métabolique (44%) : présence d'au moins 3 des critères suivants :
 - obésité
 - ↑ triglycérides
 - ↓ HDL
 - HTA
 - ↑ glycémie à jeun
- MA : 5%

| Pts | SM \oplus | SM \emptyset | p |
|--------|-------------|----------------|--------|
| Total | 7.2 | 2.8 | <0.001 |
| Femmes | 8.3 | 1.9 | <0.001 |
| Hommes | 3.8 | 3.9 | 0.994 |





Facteurs de risque

- HTA
- Diabète
- Dyslipémie
- Σ métabolique
- **Alimentation**
- ACFA
- Autres





Habitudes alimentaires

- ↑ :
 - AG saturés
 - apport calorique ↑
 - obésité - IMC (courbe en J ?)
- ↓ :
 - AG polyinsaturés - $\omega 3$
 - poissons ... (mais ↑ avec niveau d'éducation)
 - alcool - vin : consommation modérée
 - fruits - légumes
- Suppléments nutritionnels : \emptyset





Facteurs de risque

- HTA
- Diabète
- Dyslipémie
- Σ métabolique
- Alimentation
- **ACFA**
- Autres





ACFA et MA

| Etudes | Nombre pts | Durée (années) | Age pts | RR (IC 95%) |
|------------|------------|----------------|---------|-------------|
| Ott - 1997 | 6584 | 2 | 69 | 2.3 |





ACFA

- Efficacité $>$ des AVK vs AAP
- Processus micro-embolique

- Intérêt aspirine en prévention ? (Meyer)





Facteurs de risque

- HTA
- Diabète
- Dyslipémie
- Σ métabolique
- Alimentation
- ACFA
- **Autres**





Autres

- Instabilité neurocardiovasculaire (SNA) :
 - hypoTA orthostatique
 - syndrome du sinus carotidien
 - syndrome vaso-vagal
- Insuffisance cardiaque
- Athérome carotidien
- SAS
- Anémie
- Hyperhomocystéinémie (marqueur vasculaire ?)
- Tabac ? (\emptyset ou \uparrow)
- Σ inflammatoire (CRP) - stress (?)





Rôle du médecin généraliste

- Prévention primaire :
 - sujets à risque
 - HTA et facteurs de risque CV :
 - diagnostic précoce
 - extension vasculaire
 - ttt - éviter complications
 - déclin cognitif :
 - diagnostic précoce
 - diminution prudente PA
 - autres (?) - interventions nutritionnelles





Rôle du médecin généraliste

- Prévention secondaire :
 - prévention récursive (AVC)
 - ttt agressif des FdR
 - bilan de comorbidité CV





MAIS

- Nécessité d'études ciblées
- Difficultés méthodologiques
- Intérêt d'une évaluation gériatrique standardisée renouvelée
- Repérage des patients à risque
- Interventions pharmacologiques préventives





Hors sujet : bêta-bloquant et âge

- Moins efficaces pour prévention AVC (MRC)
- Effets secondaires :
 - asthénie :
 - physique
 - psychique
 - sexuelle
 - troubles du sommeil - cauchemars
 - dépression
- Liposolubles
- Ne pas arrêter systématiquement : ICoro - IC - TdR





Hors sujet : anticholinestérasiques

- Produits :
 - tacrine (Cognex®) Ø hépatites
 - donépézil (Aricept®)
 - galantamine (Réminyl®)
 - rivastigmine (Exelon®)
- Action récepteurs :
 - chronotrope Ø → bradycardie
 - dromotrope Ø → tr cond
 - vasodilatation art





Hors sujet : anticholinestérasiques

- Effets secondaires CV :
 - hypotension orthostatique (vasodilat art - pertes hydriques)
 - bradycardie (3 - 5 pls)
 - tr cond AV - BSA
 - syncope
 - TdR (ACFA)
- Action para Σ
- CAT :
 - dépistage pb card avant ttt
 - \uparrow poso progressive
 - surv ++ interactions médic (cytochrome P450)
 - ttt card : β - / Ica / amiodarone / AA classe I (flécainide - propafénone) - digit / diur hypoK / tous les hypotenseurs





A retrouver sur internet

- <http://www.ammppu.org/>
- <http://www.synergie-sante.net/>

Merci de votre attention

