H. HENON *

Hypertension artérielle et démence

Les relations entre pression artérielle et déclin cognitif sont plus complexes qu'une simple relation causale.

Les études transversales suggèrent une association inverse entre pression artérielle et prévalence des démences et de la maladie d'Alzheimer. Les études longitudinales suggèrent, d'une part, que des chiffres de pression artérielle élevés à un âge moyen de la vie sont un facteur de risque de déclin cognitif et de démence dans les années ultérieures et, d'autre part, que des chiffres bas de pression diastolique et très élevés de pression systolique pourraient être associés à un risque de développement ultérieur de démence et de maladie d'Alzheimer.

Les données des études observationnelles et des essais thérapeutiques ne permettent pas à l'heure actuelle de conclusions définitives, mais suggèrent un effet préventif du traitement antihypertenseur sur le risque de démence.

Le terme de déclin cognitif définit la perte acquise de fonctions cognitives, avec ou sans retentissement dans la vie quotidienne, alors que celui de démence désigne un trouble mnésique authentifié, associé à au moins un autre trouble des fonctions supérieures et interférant avec les activités de la vie quotidienne.

L'hypertension artérielle (HTA) est le principal facteur de risque de tous les sous-types d'accidents vasculaires cérébraux, un accident vasculaire cérébral sur deux survenant chez un hypertendu. Le risque d'accident vasculaire cérébral, après ajustement sur l'âge, est multiplié par 4 chez les hypertendus, sans valeur seuil. Si des lésions cérébrales focales d'origine vasculaire sont potentiellement responsables de déclin cognitif et de démences, les relations déclin cognitif-pression artérielle sont plus complexes.

Le but de cet article est de faire un état des données actuelles de la littérature sur les relations qui existent entre pression artérielle (PA) et déclin cognitif et démence.

HYPERTENSION ARTERIELLE ET DECLIN COGNITIF

La plupart des études transversales publiées rapportent une association statistique entre une PA élevée et des performances cognitives plus basses, et ce même chez des sujets jeunes [1]. Les performances cognitives sont plus faibles chez les hypertendus [2], en particulier quand l'âge est élevé et l'HTA sévère.

Les études longitudinales montrent elles aussi de manière constante un effet délétère de chiffres de PA élevés, surtout systoliques, constatés à un âge moyen de la vie sur le risque de déclin cognitif à un âge avancé [1]. Dans ces études, la PA était mesurée 20 à 30 ans avant l'évaluation cognitive. Ainsi, l'étude de population de Framingham [3] a mis en évidence des performances cognitives plus basses chez les sujets hypertendus à un âge moyen de la vie, avec un effet plus net en l'absence de traitement antihypertenseur. De la même façon, l'étude menée à Honolulu [4] a montré que des chiffres élevés de PA systolique à un âge moyen de la vie étaient associés à un déclin cognitif 20 ans plus tard. Le niveau de pression diastolique intervient également, puisque la

* Equipe d'Accueil EA 2691 du Ministère de l'Education Nationale, de la Recherche et de la Technologie (Troubles cognitifs dégénératifs et vasculaires). Service de Neurologie et Pathologie Neurovasculaire, Hôpital Roger Salengro, LILLE.

constatation de chiffres élevés de PA diastolique à 50 ans était associée à un risque plus élevé de déclin cognitif à 70 ans, en particulier chez les hommes n'ayant pas reçu de traitement antihypertenseur [4].

Les études longitudinales visant à évaluer l'influence du niveau de la PA mesuré chez des sujets plus âgés sur le risque de déclin cognitif ultérieur ne sont pas concordantes [1]. Certaines études ne montrent pas de relation entre PA et déclin cognitif alors que d'autres montrent que les chiffres élevés de PA sont un facteur de risque de déclin cognitif ultérieur [1]. Seraient particulièrement à risque de déclin cognitif sur 4 ans les sujets ayant des chiffres de PA élevés en permanence, sans traitement antihypertenseur [5]. Enfin, une relation en U entre chiffres de PA et déclin cognitif pourrait exister, des chiffres de PA systolique inférieurs à 130 mmHg étant associés à un risque augmenté de déclin cognitif [6].

HYPERTENSION ARTERIELLE ET DEMENCE

L'HTA étant, avec l'âge, le facteur de risque principal des démences vasculaires, et les démences vasculaires représentant un quart des démences en Europe, on devrait s'attendre à une plus grande prévalence de l'HTA chez les sujets déments. En fait, les études transversales montrent une association inverse entre chiffres de PA et prévalence de la démence et de la maladie d'Alzheimer, les patients déments ayant en moyenne une PA plus basse que les témoins [7], l'ajustement sur les traitements hypotenseurs et les facteurs de comorbidité ne modifiant pas les résultats [7].

Cette observation d'une relation inverse ne signifie cependant pas forcément que des chiffres de PA élevés ont un effet protecteur contre la démence. De nombreuses études cliniques ont en effet montré que le processus démentiel lui-même était à l'origine d'une baisse de la PA, avec une PA qui baisse lors de l'installation de la démence et qui baisse d'autant plus que la démence est plus sévère. La relation inverse observée dans les études transversales entre PA et prévalence de la démence peut cependant aussi en partie être expliquée par des biais de survie, la mortalité étant plus importante chez les hypertendus. Enfin, on ne peut exclure la possibilité que la démence ne soit favorisée par des chiffres de PA bas chez un certain nombre de patients.

Les études longitudinales suggèrent cependant nettement une influence délétère de l'HTA sur le risque de démence avec une association entre chiffres de PA élevés à un âge moyen de la vie et risque de démence et de maladie d'Alzheimer à un âge plus avancé [1]. L'association apparaît forte quand le seuil de 160/95 mmHg est utilisé, alors que pour des chiffres de PA supérieurs à 140/90, l'augmentation de risque est discrète et non significative [1]. Dans l'étude de population menée à Honolulu [4], le risque de démence n'était cependant augmenté que chez les hommes n'ayant jamais reçu de traitement antihypertenseur. Des facteurs associés peuvent bien sûr moduler cet impact de l'HTA. Ainsi, des chiffres élevés de PA systolique associés à une hypercholestérolémie conduisent à un risque plus élevé de démence et de maladie d'Alzheimer que chaque facteur pris séparément [8].

De nombreuses études longitudinales ont évalué les relations entre chiffres de PA mesurés à un âge plus avancé et risque de démence [1]. Le plus souvent, il n'a pas été observé d'association entre chiffres élevés de PA ou HTA et risque de démence et de maladie d'Alzheimer. Certaines de ces études ont cependant montré un risque augmenté de démence vasculaire [9], et quelques données suggèrent quand même une augmentation du risque de démence et de maladie d'Alzheimer pour des chiffres de PA systolique supérieurs à 180 mmHg [10]. Enfin, il est important de noter que des chiffres bas de PA pourraient également être un facteur prédictif de démence chez les sujets âgés, et en particulier chez les sujets de plus de 80 ans. Plusieurs études ont rapporté un risque augmenté de démence et de maladie d'Alzheimer chez les sujets ayant des chiffres de PA systolique ou diastolique bas. Ainsi, une PA diastolique < 70 mmHg, même mesurée 6 ans avant la démence et après ajustement sur l'état cognitif de base, était un facteur de risque de démence et de maladie d'Alzheimer ultérieure, en particulier chez les sujets recevant un traitement antihypertenseur [10].

Les données de la littérature ne suggèrent donc pas une association forte entre chiffres élevés de PA à un âge avancé de la vie et risque de démence et de maladie d'Alzheimer. En revanche, de nombreuses études laissent supposer un risque augmenté de démence chez les sujets ayant des chiffres de PA bas à un âge avancé de la vie. Ces conclusions concernant l'influence de chiffres bas de PA sont cependant à nuancer : on sait en effet que les déments ont une diminution spontanée et progressive de PA débutant d'ailleurs avant l'expression clinique de la démence [11]. Au cours de la maladie d'Alzheimer, l'hypotension artérielle serait une conséquence de la maladie d'Alzheimer [11], car les lésions dégénératives touchent les régions anatomiques et les neurotransmetteurs qui interviennent dans la régulation tensionnelle et la baisse progressive de la PA observée au cours de l'évolution de la mala-

POINTS FORTS

- **L'HTA à un âge moyen de la vie est un facteur de risque de déclin cognitif et de démence (y compris de maladie d'Alzheimer) à un âge plus avancé. L'influence des chiffres de PA à un âge plus tardif reste discutée, avec un rôle possible des chiffres de PA systolique très élevés (> 180 mmHg), mais aussi des chiffres de PA diastolique bas (< 70 mmHg).**
- **Les données actuelles suggèrent un bénéfice des traitements antihypertenseurs sur le risque de démence.**
- **Des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer l'efficacité des traitements antihypertenseurs dans cette indication, évaluer l'importance éventuelle de la classe thérapeutique utilisée et déterminer s'il n'y a pas de valeur seuil de PA en deçà de laquelle le risque de démence pourrait augmenter, en particulier chez les sujets les plus âgés.**
- **Le bénéfice en termes de prévention de la maladie vasculaire reste de toute façon indiscutable, même chez les sujets âgés, les recommandations actuelles étant de ramener la PA systolique en deçà de 140 mmHg et la PA diastolique en deçà de 90 mmHg.**

die est proportionnelle à la perte en neurones C1 [12]. Il est donc possible que la dépopulation neuronale des centres régulateurs liée à la maladie d'Alzheimer favorise une baisse tensionnelle [12].

TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE ET DECLIN COGNITIF

Les études observationnelles, qu'elles soient transversales ou longitudinales, suggèrent que les antihypertenseurs diminuent le risque de déclin cognitif [1]. Les résultats des essais thérapeutiques vont dans le même sens. L'étude HOPE (Hypertensive Old People in Edinburgh) [13], conduite chez des sujets hypertendus de plus de 70 ans, a montré que la diminution des chiffres tensionnels sous captopril (inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) ou bendrofluazide (diurétique) était associée à une amélioration cognitive.

Une autre étude conduite pendant 16 semaines chez 114 sujets de plus de 60 ans présentant une HTA légère à modérée a montré que le valsartan (antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II) était plus efficace que l'énalapril (inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) sur les chiffres de PA et pour l'amélioration de la mémoire épisodique, cependant sans effet significatif sur les autres tests cognitifs [14].

Néanmoins, un travail mené chez 2584 individus hypertendus âgés de 65 à 74 ans suivis pendant 54 mois n'a pas montré d'impact sur les fonctions cognitives en cas de traitement d'une HTA modérée par hydrochlorothiazide plus amiloride ou bêtabloquant [15]. Il était cependant suggéré qu'un suivi plus long ou une évaluation cognitive plus détaillée auraient pu modifier les résultats.

TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE ET DEMENCE

Cinq études observationnelles longitudinales ont évalué les relations entre traitement antihypertenseur et démence [1]. Deux d'entre elles, qui n'avaient d'ailleurs pas mis en évidence de relation entre chiffres de PA et risque de maladie d'Alzheimer, n'ont pas montré de relation entre traitement antihypertenseur et démence. Les autres études ont montré un effet bénéfique des traitements antihypertenseurs sur le risque de démence :

– l'étude menée à Rotterdam a montré un rôle significatif du traitement antihypertenseur sur le risque de démence et de démence vasculaire, mais l'effet protecteur vis-à-vis de la maladie d'Alzheimer était peu évident [16],

– l'étude menée à Baltimore montrait une réduction du risque de maladie d'Alzheimer sous dihydropiridine, mais les résultats n'étaient pas significatifs [17],

– par ailleurs, une étude de suivi de 5 ans menée chez des Afro-Américains a montré que l'utilisation de traitement à visée préventive vasculaire (antihypertenseurs, antidiabétiques et hypolipémiants) réduisait le risque de démence d'environ 40 % [18].

Quatre études randomisées (***tableau I***) ont été conduites pour évaluer l'impact des traitements antihypertenseurs en termes de prévention de la démence et du déclin cognitif. L'étude SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) a montré qu'un traitement par diurétique thiazidique réduisait signi-

Etude (%)	n/N groupe traité (%)	n/N groupe placebo	RR (IC 95 %)
SHEP	21/2365 (0,9)	31/2371 (1,3)	0,68 (0,39-1,18)
Syst-Eur	21/1485 (1,4)	43/1417 (3,0)	0,47 (0,28-0,78)
PROGRESS	193/3051 (6,7)	217/3054 (7,1)	0,89 (0,74-1,07)
SCOPE	175/4893 (3,6)	182/4869 (3,7)	0,96 (0,78-1,07)

Tableau I : *Effet des traitements antihypertenseurs sur le risque de démence. Résultats des études randomisées.*

ficativement le risque d'accident vasculaire et d'événement cardiovasculaire (critère d'évaluation primaire), mais n'avait pas d'action sur le risque de déclin cognitif et de démence (critère d'évaluation secondaire) [19]. Mais il existait dans cette étude un biais possible lié à un nombre d'abandons de traitement différent entre groupe traité et groupe contrôle.

Dans l'étude Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe) [20], les patients ayant une HTA systolique étaient initialement traités par la nitrendipine (calcium-bloqueur) et si nécessaire par énalapril (inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) ou hydrochlorothiazide, ou par l'association des deux. Les données initiales montraient une relation inverse entre chiffres de PA systolique et score au MMSE. On observait dans cet essai thérapeutique un effet bénéfique du traitement actif avec une diminution de 50 % de l'incidence de la démence. Les résultats de l'étude menée ultérieurement en ouvert avec le traitement actif chez tous les patients de l'étude avec un suivi de 2 ans allaient dans le même sens avec une réduction du risque de démence de 55 %.

Les résultats de l'étude PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study) ont été publiés plus récemment. Le but de cette étude était de voir si la prescription systématique d'antihypertenseurs chez des patients ayant fait un accident vasculaire cérébral, qu'il soit constitué ou transitoire, permettait de réduire le risque de récidive d'accident vasculaire et le risque d'événement vasculaire (critère d'évaluation principal) et de réduire le risque de démence et de déclin cognitif (critère d'évaluation secondaire) [21]. Tous les patients dans le bras actif recevaient du perindopril (inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine), et parfois également de l'indapamide (diurétique) pour ceux qui n'avaient ni indication ni contre-indication à la prescription d'un diurétique. Il n'a pas été observé dans cette étude d'effet significatif sur le risque de démence, mais une réduction d'un tiers du risque de démence liée à une récidive d'accident vasculaire cérébral, une réduction d'un cinquième du risque de déclin cognitif non démentiel et une réduction de la moitié du risque de déclin cognitif lié à une récidive d'accident vasculaire cérébral.

Enfin sont parus les résultats de l'étude SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) (***fig. 1***) dont le but initial était d'évaluer l'intérêt du candésartan (antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II) sur le risque d'événement vasculaire, de déclin cognitif et de démence chez des sujets âgés ayant une HTA légère à modérée (PA systolique 160-179 et/ou PA diastolique 70-89 mmHg), étude dont le protocole a dû être modifié pour des raisons éthiques [22]. Il s'agissait au départ

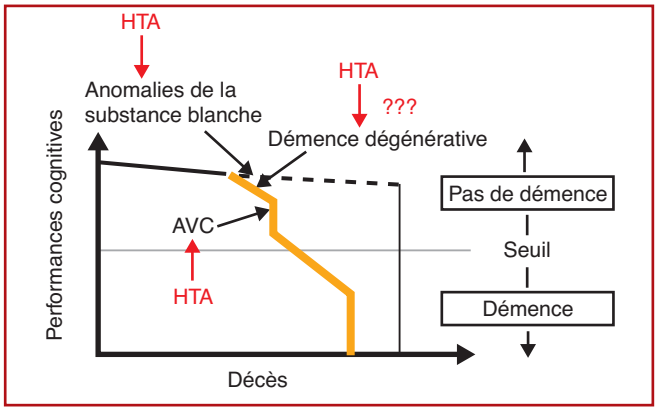

Fig. 1 : *Relations HTA-démence.*

de comparer le candésartan à un placebo. Mais le protocole final consistait en fait en une comparaison du candésartan au traitement antihypertenseur usuel, puisqu'à l'époque où l'étude a été réalisée, il n'apparaissait plus éthique de laisser des sujets hypertendus sans traitement. L'HTA était en effet, il y a quelques années, souvent considérée comme plus bénigne chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes et il y avait parfois une réticence à la traiter à cet âge. Toutefois, il est maintenant clair que ne pas traiter les sujets âgés pourrait avoir des conséquences néfastes en termes de Santé publique, le bénéfice en termes de mortalité cardiovasculaire étant plus important après 75 ans [7], y compris dans l'HTA systolique pure [23]. Toujours est-il que dans l'étude SCOPE [22], après un suivi de 4 ans, il n'a pas été observé de différence entre les deux groupes de patients en termes d'incidence de démence, de risque de déclin cognitif et de changement au MMSE, les conclusions de l'étude étant que les fonctions cognitives étaient préservées par les deux types de traitement.

Il n'apparaît donc pas possible à partir des résultats disponibles de conclure quant à l'efficacité des traitements antihypertenseurs en termes de prévention de la démence. Mais au vu du petit nombre d'événements observés, cela peut probablement s'expliquer en partie par un manque de puissance statistique et par les difficultés du diagnostic de démence. Il a également été suggéré que la discordance des résultats pourrait s'expliquer par le niveau de PA requis à l'inclusion, par l'inclusion de patients ayant déjà des troubles cognitifs et par le choix de la classe thérapeutique utilisée. Il a en effet été suggéré que les calcium-bloqueurs pourraient avoir une action sur la cognition indépendante de l'action sur les chiffres de PA et pourraient avoir une action neuroprotectrice. Enfin, il ne faut pas négliger que nombre de ces études ont été interrompues avant la fin théorique de la période de suivi du fait d'une efficacité démontrée des traitements sur le critère

d'évaluation primaire qui est en général la survenue d'un événement vasculaire et qu'il est possible qu'il ait fallu une période de suivi plus longue pour voir apparaître un effet préventif significatif sur le plan cognitif.

RELATIONS HYPERTENSION ARTERIELLE-DEMENCE. MECANISMES SOUS-JACENTS

Les mécanismes par lesquels l'HTA influe sur la cognition et le risque de démence sont probablement multiples. L'HTA s'installant à un âge moyen de la vie est un facteur de risque de la maladie athéromateuse et d'accident vasculaire cérébral, ce qui peut facilement expliquer son implication dans les troubles cognitifs secondaires aux AVC et dans la démence vasculaire.

L'HTA est également un facteur de risque majeur de développement des anomalies de la substance blanche [24] qui seraient secondaires à la lipohyalinose des vaisseaux perforants, responsable d'une hypoperfusion chronique. Les artères perforantes terminales sont dépourvues de collatérales et sont donc particulièrement sensibles à l'ischémie. Les anomalies de la substance blanche pourraient contribuer au déficit cognitif [25]. Chez des sujets normaux, elles sont associées à des perturbations mnésiques et attentionnelles, sans démence [24], perturbations qui pourraient être liées à une déafférentation sous-cortico-frontale, indépendamment de l'atrophie cérébrale [25]. L'intervention de la lipohyalinose pourrait rendre compte de la relation en U entre PA et déclin cognitif rapportée par certaines études : les baisses de PA pourraient aggraver l'hypoperfusion chronique de la substance blanche lorsqu'elles surviennent tardivement après le début de l'HTA, alors que la lipohyalinose des artères perforantes est déjà sévère. Les relations entre HTA et maladie d'Alzheimer sont plus complexes.

Les études épidémiologiques et anatomopathologiques ont établi des liens entre maladie athéromateuse et maladie d'Alzheimer. Histologiquement, lésions de maladie d'Alzheimer et lésions vasculaires sont fréquemment associées : 20 à 55 % des cerveaux de patients ayant le diagnostic clinique de démence vasculaire ont des lésions Alzheimer ; 10 à 18 % des maladies d'Alzheimer s'accompagnent de lésions vasculaires cérébrales et des anomalies de type Alzheimer peuvent être présentes dans une démence vasculaire sur deux [26]. Par ailleurs, pourraient également intervenir les anomalies de la substance blanche. Les maladies d'Alzheimer avec d'importantes anomalies de substance blanche ont un début plus tardif, une fréquence élevée d'anomalies vasculaires, une forte incidence de l'état confusionnel, une faible influence de facteurs génétiques et une moindre abondance de plaques séniles et de dégénérescences neurofibrillaires [27]. La moindre sévérité des lésions de type Alzheimer dans cette forme pourrait signifier que les lésions dégénératives s'exprimeraient cliniquement à un stade plus précoce en présence d'anomalies de la substance blanche et de lésions vasculaires [28].

L'HTA pourrait donc jouer un rôle dans l'expression de la maladie d'Alzheimer en favorisant les accidents vasculaires cérébraux et les anomalies de la substance blanche dont les conséquences cliniques s'ajoutent à celles des lésions de type Alzheimer [25]. Ainsi, chez un patient ayant des lésions de type Alzheimer encore infracliniques, le seuil requis pour entraîner une démence pourrait être atteint par sommation des lésions vasculaires et des anomalies de la substance blanche [25, 26]. Le mécanisme suivant pourrait se discuter : dans le vieillissement, le déclin cognitif n'atteint normalement jamais le seuil requis pour induire une démence durant l'espérance de vie normale ; dans la maladie d'Alzheimer, la pente de déclin cognitif est modifiée par l'apparition de lésions Alzheimer et le seuil de démence est atteint après une longue période de maladie d'Alzheimer préclinique.

Quand un AVC survient chez un patient à un stade infraclinique de la maladie d'Alzheimer, le seuil de démence est atteint plus précocement. Les anomalies de la substance blanche contribueraient par ailleurs probablement au syndrome démentiel en augmentant la pente de déclin. Si cette hypothèse [25] s'avérait, toute mesure de prévention des AVC pourrait éviter la révélation anticipée de la maladie d'Alzheimer en évitant l'effet de sommation des lésions vasculaires. Cependant, du fait de la coexistence fréquente à un âge avancé des lésions vasculaires et des lésions dégénératives, on ne peut actuellement pas savoir si l'HTA et les autres facteurs de risque vasculaire influent sur la cognition en induisant une neurodégénérescence ou si la pathologie vasculaire et la pathologie neurodégénérative sont indépendantes mais s'additionnent pour donner des conséquences cognitives.

CONCLUSION

Au vu de l'ensemble des résultats publiés, il apparaît possible d'affirmer que l'HTA à un âge moyen de la vie est un facteur de risque de déclin cognitif et de démence (y compris de maladie d'Alzheimer) à un âge plus avancé. L'influence de l'HTA constatée à un âge plus avancé est plus discutable. Chez les sujets les plus âgés, on peut même s'interroger sur le

rôle délétère sur la cognition de chiffres de PA trop bas et on peut se demander si un certain niveau de PA ne doit pas être maintenu chez les sujets âgés.

Il n'y a cependant pas suffisamment de données pour en être certain, ni suffisamment de données pour définir un éventuel seuil en deçà duquel le risque de déclin cognitif augmenterait. L'influence délétère de l'HTA, notamment systolique, sur le risque vasculaire est cependant telle qu'il est recommandé de maintenir les chiffres de PA systolique en deçà de 140 mmHg et de PA diastolique en deçà de 90 mmHg, même chez les sujets âgés. Les études observationnelles suggèrent un effet bénéfique des traitements antihypertenseurs vis-à-vis du risque de déclin cognitif et de démence. Les données des essais randomisés ne permettent cependant à l'heure actuelle pas de conclusion formelle quant à l'efficacité des traitements antihypertenseurs sur le risque de démence. ■

Bibliographie

1. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol*, 2005 ; 4 : 487-99.

2. Elias MF, Robbins MA, Schultz NR Jr, Streeten DHP, Elias PK. Clinical significance of cognitive performance by hypertensive patients. *Hypertension*, 1987 ; 9 : 192-7.

3. Farmer ME, White LR, Abbott RD, Kittner SJ, Kaplan E, Wolz MM, Brody JA, Wolf PA. Blood pressure and cognitive performance. The Framingham Study. *Am J Epidemiol*, 1987 ; 126 : 1 103-14.

4. Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, Foley D, Havlik RJ. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA*, 1995 ; 274 : 1 846-51.

5. Tzourio C, Dufouil C, Ducimetiere P, Alperovitch A. Cognitive decline in individuals with high blood pressure : a longitudinal study in the elderly. EVA Study Group. Epidemiology of Vascular Aging. *Neurology*, 1999 ; 53 : 1948-52.

6. Guo Z, Fratiglioni L, Winblad B, Viitanen M. Blood pressure and performance on the Mini-Mental State Examination in the very old. Cross-sectional and longitudinal data from the Kungsholmen Project. *Am J Epidemiol*, 1997 ; 145 : 1 106-13.

7. Guo Z, Vitanen M, Fratiglioni L, Winblad B. Low blood pressure and dementia in elderly people : the Kungsholmen project. *Br Med J*, 1996 ; 312 : 805-8.

8. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hanninen T, Hallikainen M, Alhainen K, Iivonen S, Mannermaa A, Tuomilehto J, Nissinen A, Soininen H. Apolipoprotein E epsilon4 allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer disease. *Ann Intern Med*, 2002 ; 137 : 149-55.

9. Posner HB, Tang MX, Luchsinger J, Lantigua R, Stern Y, Mayeux R. The relationship of hypertension in the elderly to AD, vascular dementia, and cognitive function. *Neurology*, 2002 ; 58 : 1 175-81.

10. Qiu C, von Strauss E, Fastbom J, Winblad B, Fratiglioni L. Low blood pressure and risk of dementia in the Kungsholmen project : a 6-year follow-up study. *Arch Neurol*, 2003 ; 60 : 223-8.

11. Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, Persson G, Oden A, Svanborg A. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*, 1996 ; 347 : 1 141-5.

12. Burke WJ, Coronado PG, Schmitt CA, Gillespie KM, Chung HD. Blood pressure regulation in Alzheimer's disease. *J Auton Nerv Syst*, 1994 ; 48 : 65-71.

13. Starr JM, Whalley LJ, Deary IJ. The effects of antihypertensive treatment on cognitive function : results from the HOPE study. *J Am Geriatr Soc*, 1996 ; 44 : 411-5.

14. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, Marasi G, Pasotti C, Poletti L, Rinaldi A, Preti P. Effects of valsartan compared with enalapril on blood pressure and cognitive function in elderly patients with essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol*, 2004 ; 59 : 863-8.

15. Prince MJ, Bird AS, Blizard RA, Mann AH. Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment ? Results from 54 months of the Medical Research Council's trial of hypertension in older adults. *BMJ*, 1996 ; 312 : 801-5.

16. Veld BA, Ruitenberg A, Hofman A, Stricker BH, Breteler MM. Antihypertensive drugs and incidence of dementia : the Rotterdam Study. *Neurobiol Aging*, 2001 ; 22 : 407-12.

17. Yasar S, Corrada M, Brookmeyer R, Kawas C. Calcium channel blockers and risk of AD : the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurobiol Aging*, 2005 ; 26 : 157-63.

18. Murray MD, Lane KA, Gao S, Evans RM, Unverzagt FW, Hall KS, Hendrie H. Preservation of cognitive function with antihypertensive medications : a longitudinal analysis of a community-based sample of African Americans. *Arch Intern Med*, 2002 ; 162 : 2090-6.

19. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA*, 1991 ; 265 : 3 255-64.

20. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Barbarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Gil-Extremera B, Girerd X, Laks T, Lilov E, Moisseyev V, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Fagard R on behalf of the Syst-Eur Investigators. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*, 1998 ; 352 : 1 347-51.

21. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, Woodward M, Neal B, MacMahon S, Chalmers J. PROGRESS Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med*, 2003 ; 163 : 1 069-75.

22. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, Trenkwalder P, Zanchetti A. SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) : principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens*, 2003 ; 21 : 875-86.

23. Staessen JA, Fagard R, Thijs L *et al*. Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*, 1997 ; 350 : 757-64.

24. Breteler MMB, Van Swieten JC, Bots ML, Grobbe DE, Claus JJ, van den Hout JHW, van Harskamp F, Tanghe HLJ, de Jong PTVM, van Gijn J, Hofman A. Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study : The Rotterdam Study. *Neurology*, 1994 ; 44 : 1 246-52.

25. Pasquier F, Leys D. Why are stroke patients prone to develop dementia ? *J Neurol*, 1997 ; 244 : 135-42.

26. Victoroff J, Mack WJ, Lyness SC, Chui HC. Multicenter clinicopathological correlation in dementia. *Am J Psychiatry*, 1995 ; 152 : 1 476-84.

27. Blennow K, Wallin A, Uhlemann C, Gottfries CG. White matter lesions on CT in Alzheimer patients : relation to clinical symptomatologic and vascular factors. *Acta Neurol Scand,* 1991 ; 83 : 187-93.

28. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The nun study. *JAMA*, 1997 ; 277 : 813-7.