

Université de Montréal

**Santé vasculaire et fonctions cognitives chez les personnes âgées :
études sur l'hypertension artérielle, la rigidité artérielle et l'activité physique**

Par
Adrián Noriega de la Colina

Département de sciences biomédicales, Faculté de médecine

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de
Doctorat en sciences biomédicales, option vieillissement

31 août 2021

© Adrián Noriega de la Colina, 2021

Université de Montréal

Sciences biomédicales, Faculté de médecine

Cette thèse intitulée

**Santé vasculaire et fonctions cognitives chez les personnes âgées :
études sur l'hypertension artérielle, la rigidité artérielle et l'activité physique**

Présentée par

Adrián Noriega de la Colina

A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes

Éric Thorin

Président-rapporteur

Hélène Girouard

Directrice de recherche

Louis Bherer

Codirecteur de recherche

Daniel Gagnon

Membre du jury

Patrice Brassard

Examineur externe

Résumé

Les défis démographiques actuels impliquant le vieillissement de la population en raison de l'allongement de l'espérance de vie posent le besoin d'explorer plus tôt dans la vie les maladies qui entraînent un handicap, une fonctionnalité et une perte d'autonomie chez les personnes âgées. Les événements cardiovasculaires continuent d'être la principale cause de décès dans le monde et l'hypertension artérielle est le plus grand facteur de risque modifiable pour leur développement. De plus, d'un point de vue vasculaire, la rigidité artérielle est un élément clé pour catalyser les effets de l'hypertension artérielle en dommages aux organes cibles. Bien qu'il existe une littérature considérable suggérant que l'hypertension et la rigidité artérielle sont associées au développement du déclin cognitif plus tard dans la vie, il y a encore des vides sur la façon dont ces processus s'interconnectent. De plus, des interventions non pharmacologiques comme celles ciblant l'activité physique pourraient aider à atténuer ou à réduire les effets néfastes de l'hypertension artérielle et de la rigidité artérielle sur les organes cibles. Néanmoins, pour que les interventions d'activité physique soient efficaces, nous devons encore comprendre quelles sont les bonnes quantités et l'intensité d'activité physique pour obtenir des bénéfices cognitifs dans certains groupes comme les personnes âgées. Cette thèse explore ces lacunes dans la littérature et propose une feuille de route sur les prochaines étapes pour élargir notre compréhension des interactions entre les maladies cardiovasculaires, la cognition et l'activité physique. Dans une première étude, des charges de pression artérielle diurnes plus élevées étaient associées à de moins bonnes performances cognitives chez les patients hypertendus prenant un traitement antihypertenseur et avec une pression artérielle contrôlée. Cette découverte suggère que les personnes âgées hypertendues, même lorsqu'elles parviennent à un contrôle global de la pression artérielle sous traitement pharmacologique, pourraient toujours avoir des performances inférieures à celles de leurs homologues normotendus à des niveaux plus élevés de pression artérielle diurne. En examinant plus attentivement les variations circadiennes des personnes âgées, une deuxième étude a révélé qu'une différence élevée entre la pression artérielle du matin et celle du soir hypertendues traitées et avec une pression artérielle contrôlée était associée à une diminution du débit sanguin cérébral dans la matière grise. De plus, des niveaux de débit sanguin cérébral plus faibles dans la matière grise étaient associés à de meilleures performances de mémoire de travail et épisodique chez les personnes âgées hypertendues.

contrôlées. Ces résultats suggèrent que chez les hypertendus traités, un niveau plus élevé de pression artérielle le matin par rapport aux heures du soir pourrait être associé à des niveaux plus faibles de débit sanguin cérébral. Une troisième étude, grâce à un suivi longitudinal de 4 ans, a révélé que les femmes et les hommes prenant des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II en monothérapie ou en thérapie combinée obtenaient des scores cognitifs globaux plus élevés que leurs homologues du même âge prenant d'autres types d'antihypertenseurs. De plus, les femmes prenant 2 ou 3 antihypertenseurs avaient les scores cognitifs globaux les plus élevés tandis que les hommes prenant plus de 2 antihypertenseurs avaient les plus bas. Cela a démontré que différentes approches interventionnelles sont nécessaires lorsque l'on considère l'interaction entre les médicaments antihypertenseurs et la cognition chez les hommes et les femmes. Enfin, une quatrième étude a révélé que l'âge et la rigidité artérielle modèrent l'interaction entre l'activité physique et la cognition globale dans un groupe de personnes âgées en bonne santé. Un temps plus élevé consacré à l'activité physique a eu un impact positif sur la cognition globale chez les personnes âgées plus jeunes (< 68,5 ans) avec une rigidité artérielle élevée (vitesse de l'onde de pouls carotide-fémorale > 8,5 m/s) ou chez les personnes âgées (> 68,5 ans) avec une faible rigidité artérielle (vitesse de l'onde de pouls carotide-fémorale < 8,5 m/s), mais pas chez les personnes âgées présentant une rigidité artérielle élevée. Cela suggère que le bénéfice cognitif des interventions d'activité physique pourrait avoir un plafond englobé par des comorbidités additives où d'autres interventions comme pharmacologiques sont nécessaires.

Mots-clés : vieillissement, hypertension artérielle, rigidité artérielle, cognition, mémoire, antihypertenseurs, activité physique, débit sanguin cérébral, montées matinales, maladies cardiovasculaires

ABSTRACT

Current demographic challenges involving population aging due to longer life expectancy pose the need to further explore diseases that lead to older life disability, functionality, and loss of autonomy. Cardiovascular events continue to be the leading cause of death worldwide, and arterial hypertension is the largest modifiable risk factor for their development. Furthermore, from a vascular perspective, arterial stiffness is a key element in catalyzing the effects of arterial hypertension into end-organ damage. While there is considerable literature suggesting that arterial hypertension and arterial stiffness are key links in the development of cognitive decline in later life, there are still voids on how these processes interconnect. Moreover, non-pharmacological interventions like those targeting physical activity could help attenuate or reduce the harmful effects of arterial hypertension and arterial stiffness. Nevertheless, for physical activity interventions to be effective we still need to understand what is the right amount and intensity in specific groups like older adults. This thesis explores these gaps in the literature and proposes a roadmap on what are the next steps to expand our comprehension of the interactions between cardiovascular diseases, cognition, and physical activity. In a first study, higher daytime blood pressure loads were associated with poorer cognitive performances in hypertensive patients taking antihypertensive treatment and with controlled blood pressure. This finding suggests that hypertensive older adults even when achieving overall blood pressure control under pharmacological treatment, could still have lower performances than their normotensive counterparts at higher levels of daytime blood pressure. Further examining treated hypertensives, a second study, found that a higher morning-evening difference in blood pressure was associated with lower cerebral blood flow in gray matter. Moreover, lower cerebral blood flow levels in gray matter were associated with better performances in working and episodic memory in controlled hypertensive older adults. These findings suggest that in treated hypertensives, a higher level of blood pressure in the morning as compared to evening hours is associated with lower levels of cerebral blood flow. A third study, through a 4-year longitudinal follow-up, found that women and men taking angiotensin II receptor blockers in monotherapy or combination therapy achieved higher global cognition scores than their age-matched counterparts taking other types of antihypertensives. Moreover, women taking 2 or 3 antihypertensives had the highest global cognition scores while men taking more than 2 antihypertensives had the lowest. This demonstrated that different interventional

approaches are necessary when considering the interaction between antihypertensive medications and cognition in men and women. Finally, a fourth study, found that age and arterial stiffness moderate the interaction between physical activity and global cognition in a group of healthy older adults. Higher time devoted to physical activity had a positive impact on global cognition in younger elderly adults (< 68.5 years) with high arterial stiffness (carotid-femoral Pulse Wave Velocity ≥ 8.5 m/s) or in elderly adults (≥ 68.5 years) with low arterial stiffness (carotid-femoral Pulse Wave Velocity < 8.5 m/s), but not in elderly adults with high arterial stiffness. This suggests that the cognitive benefit from physical activity interventions might have a ceiling encompassed by additive comorbidities where other interventions like pharmacological are necessary.

Keywords: Aging, arterial hypertension, arterial stiffness, cognition, memory, antihypertensives, physical activity, cerebral blood flow, morning surge, cardiovascular diseases

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DE FIGURES.....	10
LISTE DE TABLEAUX.....	12
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	13
REMERCIEMENTS.....	17
AVANT-PROPOS.....	20
INTRODUCTION GÉNÉRALE	22
CHAPITRE I	27
CONTEXTE THÉORIQUE	27
1.1. Le vieillissement cognitif chez les aînés	27
1.2. L'hypertension artérielle.....	35
1.2.1 Variabilité de la pression artérielle.....	36
1.2.2. Dippers / non-dippers	42
1.2.3. Montées matinales de pression artérielle (Morning Surge)	46
1.2.4. Charges de pression artérielle (Blood Pressure Loads).....	50
1.3. La rigidité artérielle.....	54
1.4. Le débit sanguin cérébral.....	58
1.5. La vulnérabilité cérébrale à l'hypertension artérielle et à la rigidité artérielle.....	63
1.6. L'avènement des antihypertenseurs et leurs effets	64
1.6.1 Diurétiques	67
1.6.2 Bloqueurs de canaux calciques.....	67
1.6.3 Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine	68
1.6.4 Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II	69
1.6.5 Bêta-bloquants	70
OBJECTIFS GÉNÉRAUX DE LA THÈSE.....	73
CHAPITRE II	76
ARTICLE 1. DIURNAL BLOOD PRESSURE LOADS ARE ASSOCIATED WITH LOWER COGNITIVE PERFORMANCES IN CONTROLLED-HYPERTENSIVE ELDERLY INDIVIDUALS	76
2.1. Abstract.....	77
2.2. INTRODUCTION	78
2.3. METHODS	79
2.4. RESULTS	82
2.5. DISCUSSION.....	84
Limitations	87
2.6. ACKNOWLEDGEMENTS	87
2.7. SOURCES OF FUNDING.....	88
2.8. CONFLICTS OF INTEREST	88
2.9. REFERENCES	88
CHAPITRE III	104
ARTICLE 2. ASSOCIATIONS BETWEEN RELATIVE MORNING BLOOD PRESSURE, CEREBRAL BLOOD FLOW, AND MEMORY IN OLDER ADULTS TREATED AND CONTROLLED FOR HYPERTENSION.....	104
3.1. ABSTRACT	106

3.2. INTRODUCTION	106
3.3. MATERIALS AND METHODS.....	108
3.4. RESULTS	114
3.5. DISCUSSION.....	117
3.6. CONCLUSIONS.....	123
3.7. ACKNOWLEDGMENTS	124
3.8. SOURCES OF FUNDING.....	124
3.9. CONFLICTS OF INTEREST.....	124
3.10. REFERENCES	125
CHAPITRE IV.....	139
ARTICLE 3. IMPACT OF SEX AND ANTIHYPERTENSIVE MEDICATION ON GLOBAL COGNITION IN PRIMARY CARE OLDER ADULTS	139
4.1. ABSTRACT.....	141
4.2. INTRODUCTION	142
4.3. MATERIALS AND METHODS.....	143
4.4. RESULTS	145
4.5. DISCUSSION.....	149
4.6. STUDY LIMITATIONS	151
4.7. CONCLUSIONS.....	152
4.8. FUTURE DIRECTIONS	152
4.9. SOURCES OF FUNDING.....	153
4.10. ACKNOWLEDGEMENTS.....	153
4.11. SUPPLEMENTAL MATERIALS.....	153
4.12. REFERENCES	153
CHAPITRE V.....	164
ARTICLE 4. ARTERIAL STIFFNESS AND AGE MODERATE THE ASSOCIATION BETWEEN PHYSICAL ACTIVITY AND GLOBAL COGNITION IN OLDER ADULTS	164
5.1. ABSTRACT.....	166
5.2. INTRODUCTION	167
5.3. METHODS.....	169
5.4. RESULTS	173
5.5. DISCUSSION.....	174
5.6. CONCLUSION.....	178
5.7. ACKNOWLEDGEMENTS.....	178
5.8. SOURCES OF FUNDING.....	179
5.9. REFERENCES	179
CHAPITRE VI.....	188
DISCUSSION GÉNÉRALE	188
ANNEXE A :	231

ARTERIAL STIFFNESS, COGNITIVE IMPAIRMENT AND DEMENTIA:	232
CONFOUNDING FACTOR OR REAL RISK?	232
SUMMARY	233
INTRODUCTION	234
Arterial stiffness: mechanisms, risk factors and clinical assessment.....	236
Factors associated with increased arterial stiffness	238
Measures to evaluate arterial stiffness	240
The association between arterial stiffness, cognitive impairment and dementia	242
Effects of arterial stiffness on brain function: insights from animal models.....	246
PHARMACOLOGICAL APPROACHES TO TREAT ARTERIAL STIFFNESS: CHALLENGES AND POSSIBILITIES.....	250
Blood pressure-lowering drugs.....	250
Anti-TNF therapy	252
Statins.....	253
Endothelin-A receptor antagonists	254
AGE cross-link breakers.....	255
Challenges to address.....	255
ACKNOWLEDGEMENTS AND CONFLICT OF INTEREST DISCLOSURE.....	257
REFERENCES	257
ANNEXE B	275
FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT	275

LISTE DE FIGURES

Chapitre I

Figure 1 A. Le calcul de la différence de pression artérielle matin-soir.....	46
Figure 1 B. Le calcul de la montée de pression artérielle pendant le sommeil.....	46
Figure 1 C. Le calcul de la montée de pression artérielle pre-réveil.....	47
Figure 1 D. Le calcul de la pression artérielle au réveil.....	47
Figure 2 A. Méthode pour calculer les charges de pression artérielle.....	50
Figure 2 B. Comment calculer les différents types de charges de pression artérielle ?.....	51
Figure 3. Schéma de la route du déclin cognitif: des déterminants de la santé systémique aux altérations de l'unité neurovasculaire.....	71

Chapitre II

Figure 1. Nonparametric correlations between the percentage of diurnal SBP over 135 mmHg and the performance by group.....	94
Figure 2. Nonparametric correlations between the percentage of nocturnal SBP over 120 mmHg and the performance by group.....	95
Figure 3. Nonparametric correlations between the percentage of 24-h SBP over 130 mmHg and the performance by group.....	96
Figure 4. Nonparametric correlations between the percentage of diurnal DBP over 85 mmHg and the performance by group.....	97
Figure 5. Nonparametric correlations between the percentage of nocturnal DBP over 70 mmHg and the performance by group.....	98
Figure 6. Nonparametric correlations between the percentage of daily DBP over 80 mmHg and the performance by group.....	99

Chapitre III

Figure 1. Relative Morning Blood Pressure variables and Cerebral Blood Flow in Gray Matter.....	134
Figure 2. Cerebral Blood Flow in Gray Matter and Cognition.....	135

Chapitre IV

Figure 1. Analysis of covariance comparing MMSE scores at different time points between men and women.....	158
Figure 2. Comparison of the beneficial effects of classes of antihypertensive drugs alone or in combination therapy on global cognition by sex at each time point	159
Figure 3. Comparison of the MMSE average score changes by antihypertensive drugs alone or in combination therapy in a four year period between T1 and T3.....	160

Figure 4. Impact of the number of antihypertensive drugs prescribed for each patient on global cognition scores at each time point of the study in men and women.....161

Chapitre V

Figure 1. Overall double moderation model for age and arterial stiffness contribution to the relationship between physical activity and global cognition.....185

Figure 2. Unconditional interaction between physical activity, arterial stiffness, and age.....186

LISTE DE TABLEAUX

Chapitre II

Tableau 1. Cohort characterization of demographic and clinical variables for normotensive and controlled-hypertensives.....	90
Tableau 2. Group differences in performance in neuropsychological tests.....	91
Tableau 3. SBP and Cognition. Non-parametric correlation model adjusted for covariates.....	92
Tableau 4. DBP and cognition. Non-parametric correlation model adjusted for covariates.....	93

Chapitre III

Tableau 1. Cohort characterization for normotensives and hypertensives.....	131
Tableau 2. Linear Regression Models using relative morning blood pressure to predict Cerebral Blood Flow in Gray Matter.....	132
Tableau 3. Summary of Regression Analyses Predicting Cognitive Composite Scores.....	133

Chapitre IV

Tableau 1. Participants' Baseline Demographics for each time point.....	157
--	-----

Chapitre V

Tableau 1. Participant's Baseline Characteristics.....	183
Tableau 2. Physical activity conditional effects on global cognition at determined values of arterial stiffness and age.....	184

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Symboles

$t_{1/2}$ La demi-vie d'activité pharmacologique

En français :

AVC	Accidents vasculaires cérébraux
BHE	Barrière hémato-encéphalique
CDF	Combinaisons à dose fixe
CRIUGM	Centre de recherche de l'institut universitaire de gériatrie de Montréal
DSC	Débit sanguin cérébral
ERC	Essai randomisé contrôlé
FRQ-S	Fonds de recherche Québec-santé
GRSNC	Groupe de recherche sur le système nerveux central
ICS	Infarctus cérébraux silencieux
IRMf	Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
IRSC	Instituts de recherche en santé du Canada
MA	Maladie d'Alzheimer
MAPA	Monitoring ambulatoire de la pression artérielle
MMPA	Montées matinales de pression artérielle
MPAC	Mesure de la pression artérielle en clinique
MPAD	Mesure de la pression artérielle à domicile
ODF	Facteur de différenciation des ostéoclastes
PAD	Pression artérielle diastolique
PAM	Pression artérielle moyenne
PAS	Pression artérielle systolique
PAMC	Pression artérielle moyenne en clinique
PECH	Programme éducatif canadien sur l'hypertension
RANKL	Ligand pour activateur de récepteur de NF-kappaB
RQRV	Réseau québécois de recherche sur le vieillissement
SQHA	Société québécoise d'hypertension artérielle
TCL	Troubles cognitifs légers
TEP	Tomographie par émission de positons
VOPcf	Vitesse d'onde de pouls carotido-fémorale
VPA	Variabilité de la pression artérielle
VPAD	Variabilité de la pression artérielle diastolique
VPAS	Variabilité de la pression artérielle systolique

En anglais :

ABPM	Ambulatory Blood Pressure Monitoring
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AD	Alzheimer's Disease
AGE	Advanced Glycation End Product
AGESReykjavik study	Age, Gene/Environment Susceptibility–Reykjavik study
aHR	adjusted hazard ratio
AIx	Augmentation Index
ARB	Angiotensin Receptor Blocker
BID	In latin: <i>bid in die</i> . In English: Twice a day
BPV	Blood Pressure Variability
BRC	Brain Reserve Capacity
CAFE	Conduit Artery Function Evaluation
CAVI	Cardio-Ankle Vascular Index
CCB	Calcium channel blocker
CD14	Cluster of differentiation 14
CHEP	Canadian Hypertension Education Program
CIHR	Canadian Institutes of Health Research
FDC	Fixed-Dose Combination
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase
JNC-8	Eighth Joint National Committee
LDL	Low-Density Lipoprotein
MCI	Mild Cognitive Impairment
MMSE	Mini-Mental State Examination
MRI	Magnetic Resonance Imaging
NLR	NOD-Like Receptor
OSCAR	Observational Study on Cognitive function And SBP
PET	Positron Emission Tomography
PP	Pulse Pressure
PRR	Pattern Recognition Receptor
PWV	Pulse Wave Velocity
REASON study	Preterax in Regression of Arterial Stiffness in a Controlled Reduction
ROS	Reactive Oxygen Species
SBPV	Systolic Blood Pressure Variability
SPRINT	Systolic Blood Pressure Intervention Trial
TLR4	Toll-Like Receptor 4
TNF-a	Tumor Necrosis Factor alpha
VaD	Vascular Dementia

**“Σὰ βγεῖς στὸν πηγαμὸ γιὰ τὴν Ἰθάκη,
νὰ εὔχεσαι νᾶναι μακρὺς ὁ δρόμος,
γεμάτος περιπέτειες, γεμάτος γνώσεις...”**

- “Ἰθάκη” ἀπὸ τὸν Κωνσταντῖνος Π. Καβάφης

**“As you set out for Ithaka
hope your road is a long one,
full of adventure, full of discovery...”**

- “Ithaka” by Konstantinos P. Kavafis
Extract. Translated by Edmund Keeley

**« Quand tu partiras pour Ithaque,
souhaite que le chemin soit long,
riche en péripéties et en expériences... »**

- « Ithaque » par Konstantinos P. Kavafis
Extrait. Traduction par Marguerite Yourcenar

Olympia - Κλώτσα forever.

Αγάπη - No hay camino sin ti.

REMERCIEMENTS

Cuando comencé mi doctorado, nunca imaginé cómo iba a marcar el rumbo de mi vida esta aventura. He disfrutado de tiempo para aprender y entender diferentes fenómenos que rigen la fisiología y la fisiopatología humana en toda su complejidad. Esta experiencia ha sido muy enriquecedora intelectualmente, ya que no sólo me ha permitido aprender y definir mi carácter científico, sino que me ha abierto las puertas a entender mejor los elementos filosóficos y sociales que acompañan la investigación científica. Estos años y esta etapa en mi formación profesional no podrían haber sucedido sin el apoyo de muchas personas que confiaron y apostaron en mi.

Premièrement, rien de tout cela n'aurait pu se produire sans le soutien, la stimulation et l'inspiration constante d'Hélène Girouard et Louis Bherer, mes directeurs de thèse. Hélène, je me souviens encore de nos premières rencontres où à cause de ma connaissance limitée du français à l'époque, nous avons eu de nombreuses discussions amusantes. Merci d'avoir cru en moi, de tes encouragements et de ta patience. Tes paroles de sagesse et de soutien m'ont permis de traverser mes moments de découragement et de garder les pieds sur terre dans les moments de surexcitation. Tu m'as aidé à façonner mon caractère scientifique au cours de ces années formatrices, et pour cela, je suis extrêmement reconnaissant. Louis, tu as été la lumière constante guidant mon chemin scientifique. Tu as toujours de bons conseils et tu m'as toujours guidé vers des personnes qui finiraient par devenir la clé de mon développement professionnel. De vous deux, j'ai toujours admiré votre professionnalisme, votre passion pour la science et votre capacité à former des équipes aussi efficaces. Travailler à vos côtés a été une voie passionnante de discussions et de découvertes scientifiques, pour laquelle je me sens extrêmement chanceux. Je ne manquerai pas d'appliquer votre sagesse à mon cheminement scientifique.

Atef, my research partner, without our discussions, your constant feedback, or your continuous support, this journey would not have been as enriching and as fun as it has. May science and travel bring us together again for more adventures.

I would like to thank the members of the Cerebrovascular Pharmacology Lab (Dr. Girouard) and LESCA (Dr. Bherer) with whom I have exchanged over many years and that have in different ways supported me with advice, guidance, time, and friendship: Diane Vallerand, Florencia Iulita, Jessica Youwakim, Laurence Desjardins-Crépeau, David Predovan, Kathia Saillant, Antoine Langeard, Catherine-Alexandra Grégoire, Navin Kaushal, Christine Gagnon. A special word to these last two: Navin, thanks for sharing your time and teaching me new skills over these past years. You always inspired me to think bigger. Christine, your help from the very start was crucial to my Ph.D. project; thank you for your patience during the different training sessions and for your dedicated time to answering all my questions.

A great thanks to several Professors who collaborated with my projects. Your suggestions and comments, gave me precious feedback and greatly enriched my scientific experience: Maxime Lamarre-Cliche, Helen-Maria Vassiliadis, Sven Joubert, Julien Doyon, Julien Cohen-Adad, Claudine J. Gauthier, and Marie-Christine Robitaille-Grou. And to those who helped me acquire the skills to move ahead with my scientific career: Pierre Paradis, Julio Fraulob, Ernesto Schiffrin, Martine Gautier, and Hélène L'archev eque. A special word of gratitude to the team of the R eseau québécois de recherche sur le vieillissement (RQRV), who provided financial support in several opportunities to present this work in international conferences, and who selected one of this thesis' articles for the excellence in publication award. Thank you for everything, and overall your friendship: Pierrette Gaudreau, José Morais, Elizabeth Iacono, and Joanne Auclair.

At this opportunity I would like to add a word of gratefulness to all the participants of these research studies who voluntarily gave their time for the advancement of scientific research and to improve our knowledge (although a grain of sand) of human pathophysiology. In that spirit, this thankfulness applies to all the financing institutions who allowed me to devote exclusive time to research and who made this thesis possible: Fonds de recherche du Québec-Santé (FRQS), la Société Québécoise d'Hypertension Artérielle (SQHA), le Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal (CRIUGM), MITACS, et le département de sciences biomédicales de l'UdeM.

Ici, un petit mot au Canada et au Québec : merci de m'avoir accueilli avec tant de chaleur et de votre immense soutien au cours de ces années. Pour cela, je serai  ternellement reconnaissant.

Finalmente, a Katerina, mi compañera de toda la vida, con quien hemos recorrido el planeta de costa a costa y por quien tengo que agradecer al azar de haber juntado nuestros caminos aquella mañana en Oviedo. Gracias por tu paciencia y cariño, sin los cuáles no podr a seguir adelante, gracias por hacer de este camino que he elegido una ruta más placentera, y sobretodo gracias por compartir tantas aventuras que han enriquecido mi bagaje intelectual y me han dado las herramientas para apuntar a lo más alto.

A mis papás, quienes me han incentivado y apoyado desde muy pequeño. Siempre estimulando mi creatividad y mis pasiones. Nunca podrá terminar de agradecerles por su incansable tarea de apoyarme a través de tantos años. Con ustedes compartimos la pasión por la ciencia y la innovación. Papá, me has estimulado con tu eterno liderazgo y carisma en cuanto empresa hayas dirigido así como tu curiosidad intelectual. Mamá me has transmitido tu pasión por la investigación y el arte, que continúan inspirando mi vida. Gracias a los dos por haber sido siempre padres cariñosos y comprensivos, estimulantes y dedicados, a quienes siempre he podido acudir sin importar el momento.

A Marieta (Koukla), quien en los momentos más difíciles del 2020 nos dio una mano de apoyo, y sin quien estas páginas no podrían haberse terminado.

Finalmente, pequeña Olympia, tu llegada cerró de la mejor manera estos años de doctorado. Gracias por haber traído una alegría inmensa a nuestra vida en los últimos meses en que escribía esta tesis. Tu sonrisa ha sido inspiración de cada día.

AVANT-PROPOS

Cette thèse est la compilation d'un parcours de quatre ans d'analyse des phénomènes physiologiques et pathologiques. Lorsque ce voyage a commencé, j'avais envisagé d'étudier comment les maladies cardiovasculaires affectaient le cerveau et la cognition au cours du vieillissement. Cette question s'est posée comme une conséquence naturelle de l'observation d'un vieillissement de la population mondiale en hausse et d'une augmentation des modes de vie sédentaire en raison de l'urbanisation. Les maladies cardiovasculaires ont été la principale cause de mortalité dans le monde et les démences / troubles cognitifs sont devenues de plus en plus courantes chez les personnes âgées. Ce phénomène s'inscrit dans un processus démographique amorcé il y a un siècle, combinant à la fois le vieillissement de la population et la baisse du taux de fécondité.

La partie surprenante de cette histoire est que les scientifiques discutent du vieillissement de la population mondiale depuis quarante ans. En cette décennie 2020, nous y sommes, et on pourrait dire que nous avons dépassé le point de non-retour. En 2018, le nombre d'adultes de plus de 64 ans a dépassé celui des enfants de moins de 5 ans dans le monde. Si nous n'observons que les pays à revenu élevé, la différence est encore plus stupéfiante, le nombre d'adultes de plus de 60 ans a dépassé celui des jeunes de moins de 15 ans. Pour la première fois dans l'histoire de l'humanité, les personnes âgées seront plus nombreuses que les jeunes. Je ne qualifie pas ce fait de purement alarmiste, mais force est d'admettre que ce changement dans la démographie de la population modifie le fonctionnement de la dynamique sociale.

Nos sociétés ont fonctionné sur l'hypothèse d'un grand nombre de consommateurs et de contribuables soutenant les systèmes politiques et économiques, avec une petite proportion de personnes âgées. Quand ce n'est plus le cas, la société a besoin de trouver un nouvel équilibre et ce processus prendra du temps, non sans bouleverser la société. Avoir une grande population de personnes âgées autonomes en bonne santé est gérable. Un grand nombre de personnes âgées non autonomes ou très malades est un problème sérieux. Bien que le vieillissement de la population mondiale et les faibles taux de fécondité soient probablement une tendance irréversible, avoir des personnes âgées plus malades et moins autonomes ne doit pas être notre destin comme société. Les années 2020 et les décennies à venir devraient envisager une approche médicale contre les maladies ayant un impact bénéfique durable sur le vieillissement, les maladies chroniques, et tout

particulièrement, en ce qui nous concerne, les maladies cardiovasculaires et vasculaires cérébrales. Avant qu'un nouvel équilibre puisse être atteint dans la société avec l'innovation médicale et scientifique au premier plan, nous devrions nous attendre à voir une décennie agitée à venir. Mon analyste géopolitique préféré, le Dr George Friedman, appelle cela « la tempête avant le calme ».

Les scientifiques, les politiciens et les décideurs sont conscients de ce défi démographique à venir. Des initiatives ont été mises en place dans plusieurs pays pour faire face à ce défi. Puis vint la pandémie de la COVID-19, qui se produit toujours au moment où j'écris ces lignes. Plus de deux années se sont écoulées depuis le début du plus grand défi sanitaire mondial du siècle. Les pays ont épuisé leurs ressources humaines et financières en combattant la pandémie. La reprise prendra plusieurs années, mais pour de nombreux pays, il y a de l'espoir, pour certains autres, rien ne sera plus jamais pareil. Avec cette image en tête, mon espoir est que ces études ainsi que mes futurs efforts de recherche contribuent à la vaste liste de connaissances nécessaires pour produire des solutions significatives qui amélioreront la vie des personnes âgées.

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Le XXe siècle a entraîné un phénomène que l'humanité n'avait pas eu à affronter jusqu'à maintenant: le vieillissement démographique [1]. À mesure que les sociétés deviennent plus prospères, les gens sont plus instruits et une série de percées scientifiques a permis une réduction considérable de la mortalité infantile [2] et maternelle [3, 4], en particulier la mortalité associée aux maladies infectieuses [5]. Ces facteurs ont contribué à doubler l'espérance de vie dans les pays développés [6]. Par exemple, l'espérance de vie au Canada en 1900 était en moyenne de 48,3 ans [7], alors qu'elle était passée à 78,8 ans en 2000, et à 82,1 ans actuellement [8]. Les premières données disponibles pour le Québec étaient celles de 1923, lorsque les Québécois avaient une espérance de vie moyenne de 52,4 ans [9] qui est passée à 80,9 ans en 2018 [10].

Cependant, avec une augmentation globale de l'espérance de vie, une série de nouveaux défis pour la société sont apparus. Pour comprendre la magnitude de ces changements, il suffit d'observer l'année 2018. Cette année-là, pour la première fois dans l'histoire, les personnes âgées de 65 ans et plus étaient plus nombreuses que les enfants de moins de cinq ans dans le monde [11]. Au Canada, les adultes de 65 ans et plus ont dépassé en nombre les enfants de 14 ans et moins, et si la tendance se maintient, ils représenteront 25% de la population en 2036 [12]. Avec une large part de la société âgée de plus de 65 ans, un nouvel ensemble de maladies liées à la vieillesse a pris de l'ampleur [13].

En soi, le vieillissement de la population n'est pas un problème particulier pour la société [14]. Néanmoins, nous devons considérer que l'âge est le principal facteur de risque de développement des maladies chroniques [15] et que nombre de ces maladies peuvent entraîner une invalidité ou une perte d'autonomie [16]. Par conséquent, une part plus importante d'une population malade et plus dépendante devient un énorme fardeau pour la société [17, 18].

Les maladies cardiovasculaires continuent d'être la première cause de décès dans le monde, faisant 17,9 millions de morts chaque année, ce qui représente 31% de la mortalité mondiale [19, 20]. Elles représentent la principale cause de décès pour les hommes et les femmes [21]. Au Canada, elles demeurent la deuxième cause de mortalité globale dans toutes les provinces [22], y compris le Québec [23]. En termes de morbidité et de prévalence, les maladies cardiovasculaires ont un taux de prévalence ajusté selon l'âge de 6081,6 pour 100 000 personnes en 2020. Plus précisément, en 2017,

126,5 millions de personnes vivaient avec une maladie coronarienne dans le monde (prévalence plus élevée chez les hommes que chez les femmes, avec 68,5 millions vs 57,9 millions de personnes respectivement), 104,2 personnes ont survécu à un accident vasculaire cérébral (AVC) (le plus souvent étant l'AVC ischémique avec 82,4 millions de personnes comparativement à l'hémorragie intracérébrale avec 17,9 millions et l'hémorragie sous-arachnoïdienne avec 9,3 millions de personnes).

Plus récemment, des études épidémiologiques ont identifié les maladies cardiovasculaires chez les personnes d'âge moyen comme un facteur de risque majeur dans le développement du déclin cognitif plus tard dans la vie [24-26]. Le vieillissement est lui-même associé à une baisse des performances dans certains domaines cognitifs [27]. Pendant très longtemps au cours de l'histoire humaine, le déclin cognitif a été attribué à un état sénile, et lorsque la détérioration des performances cognitives devenait sévère, elle était qualifiée de démence sénile [28-30]. Aujourd'hui, la démence est définie par une perte des facultés mentales qui réduisent la capacité d'une personne à s'occuper d'elle-même de façon autonome [31]. Il existe des fonctions cognitives spécifiques telles que la mémoire, la vitesse de traitement et l'attention, qui diminuent à mesure que nous vieillissons [32, 33]. Néanmoins, le déclin cognitif global est lié à un nombre plus important de facteurs de risque au cours du processus de vieillissement.[34, 35].

La relation entre les maladies cardiovasculaires et la cognition au cours du vieillissement est complexe [36]. Les artères changent au fil du temps selon un processus physiopathologique [37, 38] qui implique le dysfonctionnement endothélial et l'inflammation vasculaire [39, 40]. Ces changements s'accompagnent d'un remodelage vasculaire, par l'altération de la matrice extracellulaire de la paroi artérielle par la dégradation de l'élastine et un dépôt important de collagène, entraînant une diminution de la flexibilité artérielle [41]. Le médecin anglais Thomas Sydenham avait dit : « Un homme est aussi vieux que ses artères » [42]. Des recherches récentes ont démontré que le vieillissement des artères commence à se développer à partir de la période périnatale [43-45] et se poursuit tout au long de la vie avec une augmentation de la pente de vieillissement vers la cinquantaine [46].

Le vieillissement vasculaire est un processus multifactoriel complexe, que nous devons disséquer avant d'explorer sa relation avec le déclin cognitif [47]. Au cours d'un vieillissement sain et en présence de certaines conditions pathologiques, l'arbre vasculaire change par un processus de

perte d'élasticité et d'épaississement de la paroi artérielle, appelé artériosclérose [48]. Ce processus est observé chez des individus sans autre maladie chronique claire, mais il peut néanmoins être une conséquence de l'athérosclérose, caractérisée par l'accumulation d'une plaque obstructive dans la paroi artérielle [49, 50], aussi bien que d'une hypertension artérielle [51-53], du diabète [54-56] ou de maladies inflammatoires [57, 58]. À des stades antérieurs, l'artériosclérose ne semble pas avoir de répercussions physiopathologiques, mais à un certain point au cours de la mi-âge, l'augmentation plus importante de la rigidité artérielle produit des changements fonctionnels et structurels pouvant entraîner de graves conséquences cardiovasculaires et probablement vasculaire cérébral [59-62]. En effet, la rigidité artérielle est associée à des atteintes importantes aux organes cibles (cœur, cerveau et reins) [63].

La rigidité artérielle peut se développer sans la présence d'une des conditions mentionnées ci-dessus [64]. Néanmoins, dans de nombreux cas, la rigidité artérielle et l'hypertension artérielle coexistent, créant une relation synergique qui induit un cercle vicieux de lésions endothéliales et vasculaires [65]. Une étude sur le fardeau mondial des maladies, des blessures et des facteurs de risque (2017) a déjà souligné que l'hypertension artérielle est le « facteur de risque modifiable le plus important pour les maladies cardiovasculaires prématurées » [66]. Sur la base des données de 2015, l'hypertension artérielle était répandue chez environ 874 millions d'adultes dans le monde [21]. L'hypertension artérielle est particulièrement préoccupante car il s'agit d'une affection chronique qui fonctionne comme un facteur de risque pour le développement des lésions aux organes cibles comme le cerveau, les reins, les vaisseaux sanguins, yeux et le cœur. Les manifestations cliniques qui en découlent incluent les démences [67, 68]. L'hypertension artérielle elle-même peut être une conséquence des changements produits par l'augmentation de la rigidité artérielle ou un facteur indépendant conditionné par la génétique, le niveau d'activité physique, le poids corporel et la nutrition [69-71]. Quelle que soit sa cause, le processus déclenché par une PA élevée induit l'inflammation, le stress oxydatif, le remodelage des artères et un dysfonctionnement endothélial, ce qui génère davantage d'inflammation et de diminution du potentiel vasodilatateur conduisant à des niveaux de PA plus élevés [72-75].

L'hypertension artérielle et la rigidité artérielle ont un impact sur le vieillissement vasculaire [76-78]. En effet, les changements structurels et fonctionnels qu'ils produisent affectent tout l'arbre vasculaire, y compris celui du cerveau [79]. L'augmentation du stress oxydatif et de l'inflammation, déclenchée par une PA chronique élevée, contribue au changement de perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (BHE), à une démyélinisation accrue, à une remyélinisation défectueuse, à des micro-infarctus, à des lésions de la matière blanche, à la neurodégénérescence et, éventuellement, au déclin cognitif [80, 81]. La rigidité artérielle conduit à ces effets par une diminution de l'élasticité des grandes artères résultant en une augmentation de la pulsatilité sanguine ensuite transmise à travers l'arbre vasculaire jusqu'aux petits vaisseaux cérébraux. Cette augmentation de la pulsatilité sanguine cérébrale entraîne une augmentation du stress oxydatif, une augmentation de la perméabilité du BHE, une diminution du débit sanguin cérébral (DSC), une gliose cérébrale, une neurodégénérescence et, finalement, un déclin cognitif [62, 82-87].

Le rôle exact que la rigidité artérielle et l'hypertension artérielle jouent sur le développement des troubles cognitifs et de la démence, indépendamment de leurs comorbidités et de l'âge, n'est pas clair [88, 89]. En effet, le diabète [90], l'obésité [91] et l'hypercholestérolémie [92] ont aussi été associés à un déclin cognitif plus prononcé avec l'âge [93, 94].

Heureusement, il existe des facteurs de protection qui préviennent les changements structurels et fonctionnels ou réduisent leur impact sur les capacités cognitives de l'individu à mesure qu'il vieillit [95-97]. Parmi ces facteurs de protection figurent la génétique, la nutrition, l'activité physique régulière, le niveau d'éducation et les interactions sociales [98, 99]. En particulier, les interventions d'activité physique ont démontré qu'elles peuvent entraîner une réduction du risque d'événements cardiovasculaires en diminuant les niveaux de PA [100-102] et en ralentissant la progression de la rigidité artérielle [103, 104] par la réduction du stress oxydatif et de l'inflammation [105, 106]. Par exemple, aux premiers stades, l'hypertension artérielle peut être contrôlée en mettant en œuvre des changements de style de vie qui incluent la pratique régulière d'une activité physique [107, 108]. Aux stades avancés d'hypertension artérielle, l'activité physique et autres changements de style de vie ne sont pas suffisants pour empêcher l'impact de la PA sur les organes cibles [109]. A ces niveaux d'hypertension artérielle, les médicaments antihypertenseurs deviennent nécessaires

[109]. Par ailleurs, les interventions d'activité physique peuvent également conduire à une amélioration des capacités cognitives par les mêmes mécanismes [110-112].

L'hypertension artérielle est le facteur de risque modifiable le plus important pour des événements cardiovasculaires majeurs [113, 114]. Les interventions ciblant l'hypertension artérielle peuvent réduire considérablement le risque de maladie coronarienne [115] et des AVC [116]. Pour cette raison, un diagnostic et un traitement précoces chez les patients hypertendus sont essentiels [117]. Actuellement, les médicaments antihypertenseurs ont contribué à réduire la prévalence des AVC et des maladies coronariennes, mais leur rôle dans la prévention du déclin cognitif est moins clair [40, 118]. Il existe des preuves contradictoires quant à savoir si les personnes hypertendues sous traitement antihypertenseur peuvent performer aussi bien dans les tâches cognitives que leurs homologues normotendus [119-121]. En outre, la question demeure à savoir si des antihypertenseurs spécifiques pourraient mieux préserver les fonctions cognitives tout en conservant leurs effets protecteurs pour les événements cardiovasculaires majeurs. Plus encore, on se demande si les effets bénéfiques des antihypertenseurs varient selon le sexe.

Les chapitres suivants couvriront ces sujets, en explorant davantage comment la santé vasculaire peut interagir avec les fonctions cognitives pendant le processus de vieillissement. Dans un premier temps, nous définirons les concepts théoriques liés au vieillissement vasculaire et au vieillissement cérébral. Deuxièmement, le chapitre II présentera le premier article qui explore comment les charges diurnes élevées de PA sont associées à des performances cognitives plus faibles chez les personnes âgées hypertendues à PA contrôlée sous traitement antihypertenseur. Le chapitre III analysera l'interaction entre les variations circadiennes de la PA, le DSC et la cognition chez les personnes âgées sous traitement antihypertenseur. Par la suite, le chapitre IV explorera dans un essai prospectif comment les médicaments antihypertenseurs spécifiques sont associés à de meilleurs résultats cognitifs globaux par sexe. Le chapitre V examinera comment l'activité physique intervient dans la relation entre la rigidité artérielle et la cognition globale, et comment l'âge modère cette relation. Enfin, le chapitre VI permettra de discuter de la façon dont ces variables interagissent et de leur implication pour les cliniciens et les patients.

CHAPITRE I

CONTEXTE THÉORIQUE

1.1. Le vieillissement cognitif chez les aînés

Avec l'explosion du vieillissement de la population au XXI^e siècle, est venue une meilleure compréhension de la vieillesse et de son lien avec le déclin cognitif. Un déclin subjectif des capacités cognitives devient plus apparent à mesure que nous vieillissons, mais ce déclin n'est pas homogène parmi les processus cognitifs et n'est pas non plus une conséquence inévitable de la vieillesse. De nombreux facteurs jouent un rôle dans la façon dont les capacités cognitives sont affectées par le processus de vieillissement et ce chapitre tentera de transmettre leurs interactions ainsi que leurs conséquences pour les personnes âgées.

La cognition englobe un certain nombre de capacités mentales telles que la vitesse de traitement, la mémoire, le langage, l'attention, les fonctions exécutives, raisonnement numérique, et les capacités visuospatiales, qui nous permettent de résoudre des tâches intellectuelles au cours de notre quotidien (Sutin, 2019 #953). Ces capacités se développent principalement au cours des deux premières décennies de la vie et suivent des trajectoires très différentes à mesure que nous vieillissons. Certaines fonctions cognitives comme la vitesse de traitement, l'attention sélective, l'attention divisée et la mémoire épisodique suivent une relation négative avec l'âge [32], tandis que d'autres, comme la mémoire sémantique, suivent une relation positive. De plus, un troisième groupe de fonctions cognitives peut rester intact ou stable pendant le vieillissement, comme la prise de décision, l'attention soutenue, la mémoire procédurale ou l'amorçage [122].

Le besoin de comprendre comment différentes fonctions cognitives sont associées à l'activité neuronale dans différentes régions du cerveau a conduit au développement et à l'utilisation de méthodologies de neuroimagerie comme l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf). En utilisant l'IRMf basée sur des tâches, des études antérieures ont pu décrire l'activité cérébrale lors de défis cognitifs variés [123]. Parmi les fonctions cognitives, les fonctions exécutives ont été une cible particulière dans les études d'imagerie. Les fonctions exécutives représentent un ensemble de processus cognitifs qui nous permettent de contrôler et de coordonner la mémoire de travail, le contrôle attentionnel, l'inhibition cognitive, le contrôle inhibiteur, la flexibilité cognitive et nos

comportements. Des études antérieures en sciences cliniques et fondamentales ont montré que les capacités exécutives sont particulièrement sensibles à l'âge.

Au cours du développement cérébral, à mesure que nous entrons dans l'âge adulte, il semble y avoir une plus grande activation des zones préfrontales pendant les tâches de fonctions exécutives, en particulier de flexibilité cognitive. Ce processus cognitif fait référence à la capacité d'effectuer un changement de tâche ou d'alterner entre deux tâches simultanément. Des comparaisons de cohorte de jeunes adultes dont la moyenne d'âge est de $23,9 \pm 5,4$ ans et de personnes âgées en bonne santé et dont la moyenne d'âge est de $67,4 \pm 4,3$ ans, [Kunimi et al., \(2016\)](#) [124] ont démontré que si l'activité neuronale associée aux fonctions exécutives augmentait avec l'âge, les régions d'activation varient. Ainsi, les personnes âgées montrent une augmentation de l'étendue spatiale de l'activation dans les régions pariétales ce qui n'était pas le cas chez les jeunes. Dans une autre cohorte [125] ont rapporté que chez les personnes âgées en bonne santé dont l'âge moyen est de $68,4 \pm 5,4$ ans comparativement aux jeunes âgés de $32,1 \pm 3,6$ ans, l'alternance de tâches a été associée avec des augmentations de l'activité neuronale du cortex préfrontal et de la connectivité fonctionnelle du cortex préfrontal avec les régions inféro-temporales. Bien qu'il existe des preuves considérables que ces différences dans la connectivité cérébrale, dans les changements de fonction et dans l'activation régionale du cortex existent, il persiste encore une controverse sur ce qui constitue un déclin normal par rapport à un déclin pathologique. Le déclin cognitif « normal » a été défini comme des changements causés par le vieillissement et qui surviennent chez des individus sans maladie manifeste du système nerveux [126]. Indépendamment d'une maladie neurologique concomitante, il y a une nette diminution des fonctions biologiques et des capacités mentales qui sont considérées « normales » et liées au vieillissement chronologique. Il est utile de comprendre ces changements afin de comprendre ce qui se passe dans le vieillissement normal comparativement à une situation pathologique [126, 127].

Afin d'identifier comment différents facteurs de risque jouent un rôle dans l'évolution cognitive des individus, il est important d'examiner les différences entre le vieillissement cognitif normal, les troubles neurocognitifs légers et la maladie d'Alzheimer. Dans le vieillissement normal, les fonctions exécutives semblent suivre une trajectoire en forme de "U", avec un déclin progressif vers la fin de l'âge adulte [128]. Un certain nombre d'études transversales et longitudinales ont montré

que les fonctions exécutives sont les premières à décliner avec le vieillissement. Parmi les fonctions cognitives les plus affectées par l'âge, il y a la mémoire de travail, l'inhibition et la planification. Plusieurs études ont décrit cette association entre un déclin des fonctions exécutives lié à l'âge avec des changements de structure et de fonction dans des régions cérébrales spécifiques [128]. Le cortex frontal et temporal semble être particulièrement influencé par ces changements liés à l'âge. L'hypothèse propose que la baisse de volume et d'épaisseur du cortex frontal à l'âge soit responsable de la baisse des capacités cognitives (e.g. les fonctions exécutives) associées à l'âge [129]. Les deux dernières décennies ont vu une pléthore d'études examinant cette hypothèse, mais les preuves sont insuffisantes pour conclure à la causalité directe. Cabeza et al., (2002) [130] ont exploré le sujet en évaluant pourquoi certaines personnes âgées présentent des déficits cognitifs importants tandis que d'autres personnes âgées ont de performances similaires à celles des jeunes adultes. En utilisant des études de tomographie par émission de positons (TEP) et de l'IRMf, ils ont constaté que l'activité dans le cortex préfrontal était moins asymétrique chez les aînés que chez les jeunes adultes. En outre, leurs résultats ont indiqué que les personnes âgées ayant de faibles performances dans les tâches de fonction exécutive ont montré une activation des régions du cortex préfrontal droit similaire aux jeunes adultes, mais qu'elles étaient utilisées moins efficacement. Les personnes âgées très performantes ont engagé bilatéralement les régions du cortex préfrontal. Cela était d'une importance primordiale, car cela suggère que les aînés présentant des performances élevées dans les tâches exécutives ont contré le déclin cognitif lié à l'âge par la réorganisation plastique de leurs réseaux neuronaux [130, 131]. C'est ce qu'on a appelé le modèle HAROLD (réduction de l'asymétrie hémisphérique chez les personnes âgées).

La neuroplasticité cérébrale fait référence à la capacité du cerveau à modifier sa structure ou son fonctionnement de manière soutenue en réponse à un certain type de stimulation externe [132]. Les théories actuelles du vieillissement réussi émettent des hypothèses basées sur des données récentes qui suggèrent que, tout au long de notre vie, le concept de plasticité cérébrale est une composante vitale du développement cérébral et du maintien des capacités cognitives. Davis et al. (2017) [133] ont constaté que le cerveau vieillissant maintient une fonction cognitive saine en augmentant la communication bilatérale. Ces résultats suggèrent qu'une communication accrue

entre des régions cérébrales éloignées pourrait être un mécanisme compensatoire du déclin cognitif lié à l'âge.

Les données actuelles montrent que tout au long de notre vie, le concept de plasticité cérébrale est une composante vitale du développement cérébral et du maintien des capacités cognitives [134]. La plasticité cérébrale dépend de l'expérience et de la stimulation au cours du développement par la formation de réseaux fonctionnels. Cela a été étudié à la fois sur des modèles animaux [135-137], et chez des humains ayant des troubles du développement comme l'autisme et la schizophrénie [138, 139].

Les maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer entraînent des dommages progressifs et irréparables des réseaux neuronaux [140]. Aux stades précoces ou prodromiques de la maladie, la neuroplasticité peut permettre des mécanismes compensatoires à ces changements cognitifs, mais il semble qu'à un certain point de basculement de la progression de la maladie, il y ait une diminution importante de la neuroplasticité rendant les signes cliniques plus évidents et les mécanismes compensatoires moins efficaces [141]. Les troubles cognitifs légers (TCLs) sont considérés comme un stade prodromique de la MA, car de nombreuses études IRMf montrent une activation accrue des régions cérébrales à ce stade par rapport aux stades ultérieurs de la MA [142]. Dans une étude comparant des personnes âgées en santé, des personnes atteintes de TCLs et des personnes atteintes d'une MA probable, Dickerson et al. (2005) [143] ont constaté une augmentation de l'activité hippocampique dans le groupe TCL et une diminution significative de l'activité hippocampique dans le groupe MA par rapport aux témoins. Ils ont émis l'hypothèse que le stade prodromique ou TCL pourrait utiliser des mécanismes compensatoires liés à la neuroplasticité dans le lobe temporal médial, suivis d'une diminution ultérieure de l'activation à mesure que la maladie s'aggrave.

Tierney et al. (2005) [144], ont démontré que le passage d'un état cognitif «non dément» à la démence peut être prédit avec précision chez les personnes âgées de 65 ans grâce à des tests neuropsychologiques, de 5 à 10 ans avant le diagnostic de la MA. Bien que ces résultats suggèrent que le vieillissement cérébral «normal» pourrait être différent des TCLs, ou des premiers stades de la MA, ces différences ne sont pas si claires. Wilson et al. (2010) [145] ont évalué, par des tests cliniques et neuropsychologiques durant 13 ans, une cohorte de 354 religieuses et prêtres catholiques, qui ont

subi une autopsie cérébrale après leur décès, révélant qu'une légère baisse de la fonction cognitive liée à l'âge est principalement associée à des lésions neuropathologiques traditionnellement reliées à la démence. Ces auteurs ont également rapporté que les enchevêtrements neurofibrillaires, l'infarctus cérébral et les corps neurocorticaux de Lewy ont probablement tous contribué au déclin cognitif graduel lié à l'âge. L'absence de ces lésions est associée à un moindre déclin lié à l'âge. Cela soulève la question à savoir si ce que nous considérons comme un déclin cognitif «normal» lié à l'âge est en fait les changements neuropathologiques menant éventuellement à la démence [146].

Au cours des trente dernières années, des études neuropathologiques ont montré de nombreux cas documentés où l'examen post-mortem du cerveau a révélé une pathologie avancée de la MA, qui ne s'est pas traduite par des caractéristiques cliniques de la maladie [147]. Stern et al. (2002) [148] ont expliqué que dans ces premières études, les chercheurs justifient cette anomalie en invoquant la taille du cerveau comme cause. Par taille du cerveau, les chercheurs entendaient une mesure quantitative du nombre de neurones ou de synapses disponibles, un concept qui a évolué en tant que réserve cérébrale. Ce concept fait référence au modèle passif qui concerne les structures cérébrales (nombre de neurones ou synapses), et suggère que plus la réserve cognitive est élevée, plus le seuil de tolérance de l'individu à des changements neuropathologiques du cerveau sans symptômes cliniques apparents est élevé [149].

On pensait généralement que la capacité de réserve cérébrale n'incluait que les neurones ou synapses disponibles, mais des études récentes sur l'hippocampe et la zone sous-ventriculaire ont démontré que certaines régions du cerveau sont capables de neurogenèse et de génération de nouvelles synapses tout au long de la vie [150-152]. Sorrells et al. (2018) [153] ont rapporté que s'il existe une neurogenèse dans l'hippocampe humain lors du développement foetal ou postnatal, elle diminue dans les premières années de la vie et devient limitée à l'âge adulte. Néanmoins, des facteurs tant environnementaux que génétiques pourraient jouer un rôle important sur la façon dont la neurogenèse agit comme mécanisme compensatoire du vieillissement cérébral. La neurogenèse a été largement explorée dans des modèles animaux. Par exemple, Vukovic et al. (2012) [154] ont démontré que la course à pied produisait une prolifération cellulaire conduisant à la neurogenèse chez la souris. D'autres études ont évalué l'activité de la microglie en manipulant les niveaux de neurogenèse. Deux des moyens les plus courants d'augmenter la neurogenèse sont la course et

l'exposition à un environnement enrichi, qui semblent augmenter la neurogenèse via différents mécanismes améliorant respectivement la prolifération et la survie des cellules. Au contraire, d'autres facteurs comme le stress, l'inflammation et le vieillissement ont été associés à une neurogenèse réduite dans des modèles de rats âgés utilisant des régions cibles comme l'hippocampe [155]. Dans ces modèles de rats âgés, il y avait une réduction constante de la prolifération cellulaire, une diminution de la différenciation neuronale et de la survie globale [154, 156]. En utilisant la bromodésoxyuridine (BrdU) pour déterminer si la cellule est en phase de réplication, Kuhn et al. (1996) [156] ont observé une réduction de la prolifération cellulaire dans la région du gyrus denté de l'hippocampe chez les rats âgés de 21 mois par rapport aux rats âgés de 6 mois. De plus, Gould et al. (1997) [157] ont soumis les musaraignes arboricoles à un stress psychosocial aigu pour déterminer l'effet du stress sur la prolifération cellulaire. Un marquage au BrdU a montré que ces animaux présentaient une prolifération cellulaire considérablement réduite. Cette expérience répétée chez les rats a montré une diminution de la survie neuronale plutôt qu'une diminution de la prolifération cellulaire [158].

Walker et al. (2008) [159] ont rapporté que le vieillissement est lié à une réduction de la neurogenèse dans l'hippocampe via une réduction du nombre de cellules précurseurs neurales. De nombreuses études ont examiné les mécanismes moléculaires associés à cette réduction des cellules précurseurs neurales par le vieillissement, concluant que la microglie jouait un rôle vital dans ce phénomène [160-162]. Par conséquent, la RC d'un individu dépend du statut pro ou anti-inflammatoire du cerveau.

Stern et al. (2002) [148] ont proposé que la réserve cognitive n'est pas le seul facteur de protection conduisant à des symptômes cliniques moins apparents chez les individus présentant des modifications cérébrales structurelles. Ils ont suggéré qu'au lieu de la taille du cerveau ou du volume neuronal, il existait une forme active de réserve liée à la fonction cérébrale qui jouait un rôle très important dans la prévention des troubles cognitifs manifestes. Ce concept s'est développé comme réserve cognitive, et il explique que le cerveau tente activement de faire face aux changements pathologiques liés à des facteurs externes en utilisant des approches préexistantes de traitement cognitif qui fonctionnent comme des mécanismes compensatoires. Cela signifie qu'un individu avec une réserve cognitive plus élevée aurait plus de voies disponibles pour compenser les changements

neuropathologiques du cerveau, présentant ainsi une symptomatologie clinique de déficience cognitive plus tard qu'un individu similaire avec une réserve cognitive inférieure.

Incidentement, la réserve cognitive est construite tout au long de la vie en s'engageant dans des activités cognitivement stimulantes. Cela comprend donc le niveau d'éducation et de développement professionnel de l'individu. Il a déjà été suggéré de participer à des activités de stimulation cognitive pour ralentir le taux d'atrophie de l'hippocampe au cours du vieillissement normal [163]. Stern et al. (1994) [164] avaient déjà examiné le rôle de l'éducation et de l'emploi dans le développement de la MA, dans une cohorte d'adultes non déments âgés de 65 ans et plus avec un suivi de 4 ans. Ils ont constaté que les personnes ayant moins de huit ans de scolarité avaient un risque 2,2 fois plus élevé de développer une démence que celles ayant plus de huit ans de scolarité.

Par conséquent, les tâches de stimulation cognitive qui incluent les années d'éducation formelles sont associées à une plus grande réserve cognitive plus tard dans la vie. À mesure que nous entrons dans la cinquantaine, les changements structurels associés au vieillissement cognitif commencent à apparaître. Ces changements ont lieu plusieurs années avant le développement des symptômes cliniques. À mesure que le temps passe et que le fardeau de la maladie s'accumule, il y aura un point d'inflexion où les mécanismes compensatoires deviendront insuffisants et les symptômes cliniques du déclin cognitif se manifesteront [165]. Chez les individus avec des niveaux plus élevés de réserve cognitive, le cerveau est capable de mieux s'adapter aux changements structurels et de compenser sur une plus longue période de temps. La pente du déclin cognitif sera ensuite plus accentuée, car les changements structurels dans le cerveau sont plus importants et le fardeau de la maladie plus intense.

La plasticité cérébrale est l'un des mécanismes compensatoires utilisés pour maintenir les niveaux de capacités cognitives tout au long du processus de vieillissement. La plasticité cérébrale atteint son apogée chez le jeune adulte et subit dès lors un lent déclin progressif vers la sénescence [134]. Bien que le déclin ne soit pas assez prononcé pour empêcher les mécanismes compensatoires et conduire à un déclin cognitif général, il est associé à des troubles neurocognitifs lorsqu'ils sont présents dans certaines régions du cerveau. En général, les adultes sont capables d'utiliser la plasticité cérébrale pour conserver leurs capacités cognitives et prévenir les symptômes cliniques manifestes de déclin cognitif. Malgré qu'il n'y ait pas de consensus sur le décourt mécanistique, il

existe suffisamment de preuves pour indiquer que plusieurs éléments influencent la façon dont le cerveau s'adapte aux changements tout au long de la vie de l'individu. La liste des facteurs comprend : la génétique, le stress, les comorbidités comme le diabète, les maladies cardiovasculaires, le cancer, etc., les facteurs hormonaux, les expériences de vie comme le sommeil, la toxicomanie, l'inactivité physique, les traumatismes, etc. Cela présente une image très complexe du parcours cognitif d'un individu. Il existe différents points de départ, différentes trajectoires de changement, ainsi que des événements de la vie qui entraînent des changements dans le point d'inflexion et la pente. Cette ligne de démarcation entre le déclin cognitif et la démence est importante, car elle dénote la frontière entre autonomie et perte d'autonomie. Il s'agit d'une distinction essentielle, car la perte d'autonomie indique un trouble neurodégénératif [166].

Dans le vieillissement cognitif, la neuroplasticité permet de compenser les dommages aux structures cérébrales au fil du temps. La neuroplasticité est un processus physiologique d'adaptation qui englobe les changements de morphologie et de neurochimie des neurones en réponse aux facteurs environnementaux, génétiques ou épigénétiques. La neuroplasticité peut être affectée par différents facteurs comme le stress oxydatif et l'inflammation [167, 168]. L'hypertension artérielle est la principale cause de l'émergence de ces facteurs dommageables. L'hypertension artérielle, seule ou en synergie avec d'autres formes de dysfonctionnement vasculaire comme la rigidité artérielle et l'athérosclérose, produit des dommages structurels au cerveau par le biais de blessures chroniques. En réponse à ces dommages, les individus réagissent différemment en fonction de la capacité de leurs cellules gliales à effectuer le recâblage approprié pour compenser les régions endommagées [169]. La réserve cognitive joue un rôle dans la quantité de recâblage possible pour les cellules gliales avant que les symptômes cliniques ne deviennent évidents. Mais comme indiqué par Stern et al. (2010), cela entraînera éventuellement une baisse plus marquée et soudaine des capacités cognitives lorsque l'accumulation du préjudice ne permettra plus de compenser. Alors que l'éducation et le niveau professionnel sont les plus grands marqueurs de la réserve cognitive, toute activité qui permet de rester cognitivement actif et engagé peut également augmenter la réserve cognitive. En parallèle, l'amélioration de la santé vasculaire permet de diminuer le niveau de lésions chroniques des structures cérébrales. Par exemple, la gestion proactive de la pression artérielle d'un patient en recommandant des changements de mode de vie incluant l'activité physique pourrait entraîner une

réduction de la pression artérielle systolique et donc une réduction de ses niveaux de lésions cérébrales. L'activité physique chez les personnes âgées a été associée à de meilleurs résultats cognitifs, probablement médiés par la plasticité cellulaire et synaptique ainsi que par la neurogenèse [170, 171]. Dans l'ensemble, les effets délétères des facteurs de risque cardiovasculaires, comme l'hypertension artérielle, sont compensés par la réserve cognitive et la neuroplasticité cérébrale. Ces facteurs de risque peuvent être réduits par des changements de mode de vie ciblant l'activité physique.

1.2. L'hypertension artérielle

L'hypertension est une condition chronique caractérisée par une pression artérielle élevée en dehors des valeurs normales et fait partie des «maladies de la civilisation», car elle est la conséquence d'un mode de vie plus urbaine et sédentaire. Sa prévalence a considérablement augmenté au cours des dernières décennies, passant de 594 millions de personnes en 1975 à 1,13 milliards en 2015, et c'est l'une des principales causes évitables de décès prématuré [172, 173]. Cela s'explique par le fait que si dans les pays à revenu élevé, des campagnes de santé publique appropriées et des interventions favorisant un mode de vie physique actif ont conduit à une réduction de sa prévalence, la tendance va dans la direction opposée dans les pays à revenu intermédiaire et faible. La raison tient à l'augmentation de la prévalence des facteurs de risque dans certaines régions. Par exemple, alors que les tendances du tabagisme dans les pays à revenu élevé diminuent régulièrement depuis les années 1980 grâce aux initiatives de santé publique promouvant le sevrage tabagique, ce n'est pas le cas spécialement dans les pays à faible revenu où le nombre de fumeurs a en fait augmenté régulièrement. On peut en dire autant d'autres facteurs de risque d'hypertension artérielle comme l'obésité, l'inactivité physique, la consommation d'alcool et les régimes alimentaires malsains incluant la consommation excessive de sel.

Au Canada, l'hypertension artérielle touche environ 25 % des adultes ou 7,5 millions de personnes [174, 175]. Vasan et al. (2002) [176] ont déjà calculé l'incidence à vie du développement de l'hypertension artérielle à 90 %. Les preuves ont montré qu'au cours des dernières décennies, des améliorations ont été apportées au dépistage, au diagnostic, au traitement et au contrôle de l'hypertension artérielle. Néanmoins, les approches de prévention primaire font encore défaut.

1.2.1 Variabilité de la pression artérielle

La pression artérielle est un phénomène complexe avec des oscillations continues qui sont les conséquences des interactions entre facteurs intrinsèques et extrinsèques [177]. Ces oscillations sont appelées variabilité de la pression artérielle (VPA) et peuvent être physiologiques ou pathologiques en fonction de leurs facteurs sous-jacents. Physiologiquement, la pression artérielle présente des variations dépendant de facteurs internes comme le rythme circadien, avec des niveaux plus élevés pendant les heures immédiates après le réveil, puis avec une diminution oscillatoire pendant la journée, atteignant ses valeurs les plus basses au milieu d'une nuit de sommeil. D'autres facteurs internes associés à la VPA sont la génétique, l'hémodynamie, les facteurs neuronaux réflexes, hormonaux et comportementaux, tandis que les facteurs environnementaux sont des éléments externes capables de produire des oscillations de la pression artérielle.

La variabilité de la pression artérielle a différents types et déterminants, en fonction de la période évaluée. Il existe cinq types de VPA basés sur le temps décrits dans la littérature : 1) variabilité à très court terme (battement à battement), 2) variabilité à court terme (24 heures), 3) variabilité à moyen terme (d'un jour à l'autre jour), 4) variabilité à long terme (visite à visite sur une période de moins de cinq ans), et 5) variabilité à très long terme (visite à visite sur une période de plus de cinq ans) ([Agabiti Rosei et al. 2020](#)). Des déterminants spécifiques affectent certains types de VPA à court ou à long terme. L'impact de l'activation sympathique peut être observé dans la VPA battement à battement ou à court terme, tandis que l'effet de la rigidité artérielle ou du vieillissement peut être observé dans la VPA d'une visite à l'autre ou d'un jour à l'autre.

Des études antérieures ont démontré que chaque type de VPA est un facteur de risque pour différents événements cardiovasculaires. Au cours des années 1990, plusieurs études ont examiné le comportement de la VPA à très court terme au cours du vieillissement et son rôle dans les événements cardiovasculaires. [Veerman et al. \(1994\)](#) [178] ont étudié l'effet du vieillissement sur la VPA battement à battement dans les conditions de repos en examinant une cohorte multigénérationnelle de jeunes (10-15 ans), d'adultes (20-40 ans) et de personnes âgées (70-90 ans). Après avoir mesuré la VPA à très court terme pendant 20 minutes en décubitus dorsal et 10 minutes debout, ils n'ont trouvé aucun changement dans la variabilité globale de la pression artérielle avec le vieillissement. [Robinson et al. \(1997\)](#) [179] ont décrit qu'il y avait plus de variabilité de PAS battement

à battement chez les patients ayant subi un AVC aigu qu'un groupe témoin apparié pour l'âge et le sexe. Ils émettent l'hypothèse que cela était probablement dû à des altérations de la résistance vasculaire périphérique. Dawson et al. (2000) [180] ont constaté que les mauvais résultats 30 jours après un AVC ischémique dépendaient de la variabilité de la PAD et de la PAM battement à battement, en plus du sous-type d'AVC, mais pas de la variabilité de la PAS. Plus récemment, Webb et al. (2020) [181] dans le cadre de l'*Oxford Vascular Study*, ont suivi pendant 5,8 ans en moyenne un total de 150 participants âgés de 55 à 75 ans ayant des antécédents d'AVC mineur et d'accidents ischémiques transitoires (AIT). Ils ont constaté que la VPAS et la VPAD augmentaient tout de manière significative avec l'âge et étaient particulièrement associés au sexe féminin. En outre, ils ont constaté que la VPA battement à battement progressait de manière significative chez les patients à haut risque, en particulier chez les personnes âgées ayant une pression systolique aortique élevée.

Depuis l'apparition du monitoring ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) à la fin des années 1970, la VPA est devenue un outil important pour le diagnostic et le contrôle de l'hypertension artérielle. Plusieurs études épidémiologiques ont démontré sa valeur. Le MAPA consiste à utiliser un sphygmomanomètre oscillométrique automatique qui est connecté à un brassard sur le bras du patient non dominant [182], puis l'appareil mesure et enregistre les valeurs de pression artérielle toutes les 30 minutes pendant une période de 24 heures [183]. Sander et al. (2000) [184] avaient déjà décrit que dans un suivi de 3,3 ans d'adultes de plus de 55 ans en utilisant le MAPA sur 24 heures, une VPAS diurne supérieure à > 15 mm Hg était associée à un risque relatif accru de développement d'une athérosclérose précoce et d'événements cardiovasculaires (AIT, infarctus du myocarde, AVC). Pringle et al. (2003) [185] ont utilisé un MAPA sur 24 heures pour examiner 744 personnes âgées de 60 à 92 ans de l'essai Syst-Eur, constatant que le risque d'AVC augmentait de 80 % pour chaque 5 mm Hg de PAS pendant la nuit. Pendant ce temps, Shin et al. (2019) [186] ont constaté que le MAPA sur 24 heures chez les patients hypertendus âgés de 42 à 73 ans, une augmentation de la VPA était associée à une hypertrophie ventriculaire gauche, à un dysfonctionnement diastolique et à des niveaux plus élevés de rigidité artérielle (mesurée par tonométrie par aplanation en calculant la vitesse de l'onde de pouls). Fait intéressant, Shin et al. (2019) [186] ont rapporté que cette association était également présente chez les patients hypertendus bien contrôlés. Alors que la VPA de visite à visite a été signalée comme un prédicteur fort d'événements cardiovasculaires futurs chez les personnes

âgées [187], et associée à un risque accru de maladies cardiovasculaires et de mortalité [188], la MAPA sur 24 heures est devenu la référence en matière de diagnostic d'hypertension artérielle [183]. Cette mesure ambulatoire réduit les biais, car elle prévient l'hypertension artérielle du sarrau blanc, qui est une augmentation de la PA qui ne se produit qu'à la suite d'une visite chez le médecin [189]. Le MAPA permet aussi de surveiller la PA pendant la période de nuit ce qui ne peut pas être évalué par un monitoring de la PA de visite à visite en clinique (i.e. variabilité à moyen terme).

Le problème est que le MAPA est dispendieux, car il nécessite un appareil plus sophistiqué qui n'est pas présent dans tous les établissements de soins primaires. Lorsque le MAPA n'est pas disponible ou n'est pas faisable, la mesure de la PA à domicile (MPAD) ou la mesure de la PA en clinique (MPAC) sont les options recommandées. Cette dernière est une mesure de PA effectuée à l'aide d'un sphygmomanomètre électronique (recommandé) ou à mercure au niveau du bras [190]. Le MPAD peut être un outil très utile, car il permet toujours de prévenir l'effet d'hypertension artérielle du sarrau blanc, tout en collectant des mesures de PA précieuses en dehors des heures régulières de travail. Néanmoins, le manque de standardisation et l'erreur de l'opérateur peuvent produire des valeurs de PA trompeuses [182]. D'autre part, la MPAC, qui consiste en des mesures de la PA par le médecin dans la clinique sur plusieurs visites, permet au médecin de fournir une mesure standardisée et de fournir une vue plus complète de la PA du patient en évaluant plusieurs points de données. Le problème revient au surdiagnostic de l'hypertension artérielle en raison de l'effet sarrau blanc et de cas isolés d'hypertension artérielle.

Alors que la VPA sur 24 heures est la norme de référence, la VPA d'une visite à l'autre (variabilité à moyen, long ou très long terme) peut être un outil utile pour déterminer le risque de morbidité et de mortalité chez les patients hypertendus [188]. Gosmanova et al. (2016) [191] ont déjà rapporté que la VPAS intra-individuelle de visite à visite, indépendamment de l'hypertension artérielle, était associée à la mortalité toutes causes, aux cardiopathies congestives, aux AVC et à l'insuffisance rénale terminale dans une cohorte de 2 865 157 vétérans de l'armée américaine. Wang et al. (2017) [192], dans une méta-analyse de 23 études, ont déterminé que la VPAS d'une visite à l'autre était associé à la mortalité toutes causes confondues, à l'incidence cardiovasculaire, à la mortalité cardiovasculaire et à l'incidence des AVC. Néanmoins, Chang et al. (2017) [193] dans une analyse post hoc de 7879 personnes âgées pour le Groupe de recherche SPRINT ((De l'anglais : *Systolic*

Blood Pressure Intervention Trial] - où les participants ont été randomisés vers des cibles de PAS intensive [<120 mm Hg] ou standard [<140 mm Hg]) ont constaté que la VPA d'une visite à l'autre n'était associée dans aucun des groupes à des événements cardiovasculaires mortels ou non mortels, ni à une insuffisance cardiaque ou à un AVC. Cependant, des études ultérieures utilisant la VPA à long et très long terme ont montré qu'une VPA élevée est associée à un risque plus élevé d'évènements et mortalité cardiovasculaires plus tard dans la vie [194, 195]. Nwabuo et al. (2020) [196] ont démontré que chez 2400 adultes plus jeunes suivis pendant 25 ans en moyenne, une plus grande variabilité de la PAS et de la PAD de visite à visite était associée à un indice de masse ventriculaire gauche plus élevé, une moins bonne fonction diastolique, des pressions de remplissage ventriculaire gauche plus élevées indépendamment des niveaux moyens de PA, plus tard dans la vie. Dans une méta-analyse récente de quatorze études par Li et al. (2020) [197], ils ont rapporté que l'augmentation de la VPAS et VPAD d'une visite à l'autre était des facteurs de risque indépendant de maladie rénale chronique. De plus, dans des populations spécifiques comme les personnes âgées atteintes de diabète de type 2, la VPAS à long terme est un prédicteur indépendant des événements cardiovasculaires majeurs et de la mortalité [198].

En plus d'être associée à de pires résultats cardiovasculaires, la VPA élevée est également associée à de moins bonnes performances cognitives et à un déclin cognitif chez les personnes âgées [199-203]. Cho et al. (2018) [204] ont étudié une cohorte de 232 adultes âgés ambulatoires présentant un ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire pour la cognition globale (MoCA) et la VPA (MAPA sur 24 heures). Ils ont constaté que si 87 % des participants avaient une hypertension artérielle bien contrôlée (PAS moyenne sur 24 heures : $118,7 + 10,0$ mm Hg), les participants du quartile supérieur de VPAS présentaient des scores plus faibles pour les fonctions exécutives et d'attention que le reste de la population et représentaient en moyenne 3 points de moins que le quartile le plus bas [200, 204]. Zhou et al. (2019) [199] ont étudié la VAP à très court et moyen terme chez des individus âgés de 40 à 75 ans à partir de l'étude de Maastricht (une étude de cohorte observationnelle), pour la mémoire, la vitesse de traitement et les fonctions exécutives. Leurs résultats suggèrent qu'une plus grande VPAD à très court et moyen terme était associée à une vitesse de traitement plus faible, des fonctions exécutives plus faibles et légèrement à une mémoire plus faible. Les effets observés sur les performances cognitives équivalent à environ 3 années

supplémentaires de vieillissement [199]. Rouch et al. (2020) [203] ont suivi 3319 adultes âgés de plus de 65 ans pendant trois ans, avec des mesures de la MPAC tous les six mois. Ils ont constaté que des VPAS, VPAD et VPAM de visite à visite plus élevées étaient associées à un risque plus élevé de démence ($p < 0,01$). Yoo et al. (2020) [205] ont noté une relation dose-réponse entre une incidence de VPA élevée et de démence dans une cohorte de 7 844 814 personnes d'âge moyen de 55 ans qui ont été suivies pendant 6,2 ans, après quoi il y a eu 200 574 cas de démence toutes causes (2,8 %), 165 112 cas de MA (2,1 %) et 27 443 cas de démence vasculaire (0,3 %). Leurs résultats mettent en lumière l'importance de la VPA en tant que facteur de risque de démence plus tardive. Lattanzi et al. (2015) [206] ont déjà étudié la VPA chez les patients atteints de la MA, constatant que la variabilité élevée de la PAS pourrait être un facteur contribuant à l'aggravation des fonctions cognitives dans cette population. Leur groupe a suggéré qu'il pourrait y avoir une lacune entre les preuves et la pratique dans le traitement de la VPAS.

Les mécanismes par lesquels la VPA est liée à la démence ne sont pas bien compris malgré des preuves considérables montrant que la VPA est un prédicteur indépendant de la démence plus tard dans la vie. Ma et al. (2020) [207] ont rapporté plusieurs mécanismes potentiels pour expliquer cette relation. Ils ont suggéré que la pathologie vasculaire cérébrale pourrait être le lien causal entre la VPA et la démence; leur raisonnement est que si un AVC majeur augmente déjà le risque de démence dans la population générale, les lésions vasculaires subcliniques sont déjà associées à des hyperintensités de la matière blanche [208] et également à la VPA élevée [209]. En outre, différents critères de VPA, soit des mesures à court ou à long terme, sont associés à l'atrophie cérébrale dans les études longitudinales [207]. Havlik et al. (2002) [210] ont constaté qu'il y avait une augmentation de deux fois du risque d'hyperintensités de la matière blanche chez les personnes ayant une VPAS modérée (troisième quintile) à élevée (troisième quintile). Cette étude a été réalisée dans le cadre de la cohorte *Honolulu-Asia Aging* [210]. Les auteurs de cette étude ont suivi des participants de 1965 à 1996, et ont conclu que la variabilité de la PAS élevée dans la mi-vie contribue à l'atrophie ventriculaire et au développement des hyperintensités de la matière blanche chez les personnes âgées. Une autre explication mécanistique potentielle du lien VPA-démence pourrait être la rigidité artérielle [207, 211]. Un certain nombre d'études transversales [212, 213] et des études longitudinales [214] ont démontré que la rigidité artérielle est associée à la VPA, à court [215] et à long terme [216].

Le raisonnement derrière ces théories mécanistiques est qu'une VPA à court terme plus élevée augmente le stress pulsatile dans le cerveau, ce qui entraîne des dommages microstructuraux potentiels dans les zones vulnérables du cerveau, ce qui à son tour ouvre la voie au développement de la maladie des petits vaisseaux cérébraux et de l'atrophie cérébrale qui en résulte [217, 218]. Cette voie mécanistique conduit à long terme à des lésions cérébrales importantes qui se traduisent cliniquement par des troubles cognitifs légers et plus tard par une démence [219]. Bien que ces associations soient pertinentes, elles ne restent pas cohérentes dans tous les groupes d'âge, car la rigidité artérielle est un phénomène dépendant de l'âge, i.e. que les artères se durcissent avec le vieillissement. Par conséquent, les groupes étudiant la relation entre la VPA élevée et la rigidité artérielle chez les populations plus jeunes et à mi-vie ont présenté des résultats contradictoires. Cremer et al. 2021 [220] a étudié la cohorte Bordeaux de 969 adultes en milieu de vie (âgée de 54 ± 14 ans) diagnostiquée d'hypertension artérielle suivie sur une période moyenne de 120 ± 78 mois, et examinée au départ en utilisant la VPA sur 24 heures; leurs résultats suggèrent qu'indépendamment de la rigidité artérielle et de la PAM sur 24 heures, la variabilité de la PAS élevée nocturne chez les adultes avec hypertension artérielle en milieu de vie est un prédicteur important d'événements cardiovasculaires mortels plus tard dans la vie [221]. De plus, des essais randomisés contrôlés antérieurs ont déjà exploré cette théorie mécanistique en rapportant que l'utilisation de médicaments antihypertenseurs (une combinaison de bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II + inhibiteur des canaux calciques) réduisait la PA évaluée par MPAD chez les personnes âgées hypertendues [222]. La réduction de la VPA dans cette cohorte a été partiellement expliquée par la diminution de la rigidité artérielle (évaluée par vitesse d'onde de pouls carotide fémorale [VOP-cf] au départ et à un suivi de 24 semaines) associée à l'utilisation d'une combinaison d'antihypertenseurs. Le rôle de la VPA élevée dans le déclin cognitif ne se produit pas dans un environnement isolé, mais la VPA élevée interagit plutôt avec d'autres changements structurels associés au vieillissement vasculaire cérébral (dysfonctionnement endothélial, rigidité artérielle, athérosclérose, inflammation vasculaire, stress oxydatif et anomalies de la BHE) [40]. Au cours du vieillissement vasculaire, la paroi endothéliale est soumise à des périodes intermittentes de stress mécanique et d'inflammation conduisant à des lésions endothéliales et éventuellement à un dysfonctionnement endothélial. Bien que la causalité ne soit pas tout à fait claire dans ce modèle, un certain nombre d'études auraient

trouvé des niveaux plus élevés de dysfonctionnement endothélial chez les personnes ayant une VPA de 24 heures et de visite à visite plus élevée. La question s'apparente au paradoxe de l'œuf et de la poule [223]. Lequel des paramètres mentionnés ci-dessus est à l'origine de cette cascade de dysfonctionnements vasculaires? Est-ce qu'une VPA élevée conduit à un dysfonctionnement endothélial puis à une rigidité artérielle, ou est-ce le contraire? À la fin des années 1930, Hallock et Benson [224] ont publié les premières études sur l'élasticité aortique. À partir de cette époque, il est clair que le vieillissement est le principal moteur de la diminution de l'élasticité artérielle. Néanmoins, tous les individus ne connaissent pas la même trajectoire et le même résultat une fois que le processus de rigidité artérielle commence à se traduire par des dommages structurels dans la paroi endothéliale. Il y a au cours de ce processus un équilibre continu entre les agents vasoprotecteurs et les agents susceptibles de provoquer des dommages [225, 226]. Le stress oxydatif lié à l'âge est responsable de l'augmentation des espèces réactives de l'oxygène (ROS) jouant un rôle important dans la diminution de la biodisponibilité de l'oxyde nitrique [227], qui est un vasodilatateur critique impliqué dans la régulation de la perfusion tissulaire, la résistance vasculaire et la perturbation des procytokines inflammatoires [228]. C'est donc le stress oxydatif au cours du vieillissement qui marque le rythme de la rigidité artérielle, et le développement d'une VPA élevée peut être la conséquence d'une augmentation des effets du stress oxydatif au niveau myocardique et systémique. La raison pour laquelle certains individus traversent des trajectoires différentes et certains subissent des événements cardiovasculaires et vasculaires cérébraux et d'autres pas pourrait être en relation au concept de réserve vasculaire. Ce concept sera développé plus en détail dans la section discussion.

1.2.2. Dippers / non-dippers

La PA suit un rythme circadien qui se caractérise par une diminution pendant les heures de sommeil et une augmentation pendant les périodes d'éveil. Ce phénomène physiologique de réduction de la PA pendant la période de sommeil qui atteint les niveaux de PA les plus bas dans le cycle de 24 heures est appelé «*dipping*» et se produit chez les individus normotendus, ainsi que chez les hypertendus traités et non traités [229]. Certaines personnes ne subissent pas cette baisse nocturne de la PA, conservant ainsi des niveaux de PA diurnes pendant le sommeil, et sont appelées «non-*dippers*». Les premières descriptions de *dippers* vs *non-dippers* par O'Brien et al. (1988) [230],

ont considéré comme *dipper* une réduction de la PA de 10 % ou 10/5 mmHg pendant la période de sommeil. Néanmoins, à mesure que le concept évoluait, un simple seuil binaire était considéré comme arbitraire. Kario et al. (1996) [231] ont proposé de segmenter davantage la classification, car ils émettent l'hypothèse qu'il y avait des conséquences cliniques différentes associées à différents niveaux de réduction de la PA. Sur la base de la chute nocturne de la PAS (calculée comme [PAS à l'éveil - PAS au sommeil] / PAS à l'éveil), ils ont classé les individus hypertendus en : a) *dippers* extrêmes (diminution nocturne de la PAS ≥ 20 %), b) *dippers* (diminution nocturne de la PAS entre 10 % et 20 %), et c) les *non-dippers* (diminution nocturne de la PAS <10 %). Plus tard, Kario et al. (2000) [232] ont proposé d'inclure une quatrième catégorie pour cibler ceux qui présentaient une augmentation de la PAS nocturne moyenne par rapport à la PAS diurne moyenne, qu'ils appelaient les «*risers*» (également appelés «*dippers inversés*»). Le *dipping* inversé est un schéma de PA caractérisé par une augmentation de la PA pendant la nuit, et il a été rapporté comme ayant une prévalence plus élevée chez les personnes adultes, les fumeurs et les patients présentant une glycémie à jeun élevée [233]. En plus, il est dix fois plus fréquent chez les patients souffrant d'hypertension artérielle, de diabète de type 2, d'insuffisance rénale chronique et de syndrome d'apnée du sommeil [234]. Les personnes hypertendues présentant ce profil de PA ont signalé une incidence plus élevée de maladie coronarienne [235], d'infarctus lacunaire [236], de diabète [237], de mortalité cardiovasculaire [238] et de protéinurie/microalbuminurie [234].

Ces différentes catégories de statut de *dipping* se traduisent par différentes implications cliniques [239]. Le *dipping* tel que défini par une diminution nocturne comprise entre 10 % et 20 % de la PAS par rapport aux valeurs diurnes, est un phénomène physiologique qui résulte d'un déplacement vers le bas du seuil baroréflexe. Selon Sayk et al. (2007) [240], ce seuil définit le niveau de PA à partir duquel une contre-régulation sympathique active le lit vasculaire. Un abaissement du seuil à la suite d'une diminution de l'activité pendant la nuit peut donc entraîner une réduction de l'activité sympathique et une baisse conséquente de la PA nocturne [241, 242]. Par conséquent, le *non-dipping* pourrait affecter les organes vitaux qui ne peuvent pas soutenir les mêmes niveaux de PA pendant 24 heures [243, 244]. Les *non-dippers* ont été largement étudiés dans la littérature, les résultats révélant de pires résultats cliniques que les *dippers* dans plusieurs catégories. L'effet de *non-dipping* est indépendamment associé à un risque accru d'hypertrophie ventriculaire gauche, à

une incidence plus élevée de maladies vasculaires cérébrales silencieuses, à une incidence plus élevée de maladie coronarienne, à une microalbuminurie et à une progression plus élevée des lésions rénales. Sans surprise, cette association avec des lésions des organes vitaux a également des conséquences à la fois sur la structure et le fonctionnement du cerveau. [Bellelli et al. \(2004\)](#) [245] ont constaté que le *non-dipping* est indépendamment associé à des performances cognitives globales plus faibles telles que mesurées par le Mini-Mental State Examination (MMSE) dans une petite cohorte d'adultes âgés souffrant d'hypertension artérielle. De plus, [Guo et al. \(2009\)](#) [246] ont étudié une cohorte d'adultes âgés sans démence vivant dans la communauté et ont constaté qu'un *non-dipping* était fortement associé à des troubles cognitifs légers. Le *dipping* n'est pas toujours un phénomène positif [247, 248]. La diminution nocturne de la PA de plus de 20 % des valeurs diurnes connues sous le nom de *dipping* extrême est associée à un risque plus élevé d'événements cardiovasculaires et d'AVC [248]. [Kario et al. \(2003\)](#) [249] ont démontré que le *dipping* extrême peut contribuer à un infarctus cérébral silencieux dans une cohorte d'aînées japonaises suivies sur une période moyenne de 41 mois. Bien que ce risque accru d'événements cardiovasculaires ait toujours été rapporté dans la littérature, il n'est pas clair s'il dépend de la baisse de la PA pendant la nuit, des valeurs de PA plus basses pendant la nuit ou de la montée matinale de PA [Kario et al. \(2003\)](#) [249]. Par ailleurs, [Pierdomenico et al. \(1998\)](#) [250], dans une cohorte d'adultes hypertendus en mi-vie atteints de maladie coronarienne, ont constaté que les épisodes ischémiques cardiaques nocturnes étaient plus fréquents chez les *non-dippers* parmi les hypertendus non traités et chez les *dippers* extrêmes parmi les hypertendus traités. Ces résultats ont mis en évidence l'importance d'évaluer la variabilité circadienne de la PA lors de l'examen d'un traitement antihypertenseur. Alors que le *dipping* extrême semble être associé à un risque plus élevé de maladies cardiovasculaires, cette relation varie avec l'âge. Plus récemment, [Palatini et al. \(2020\)](#) [251] ont rapporté que chez les adultes de moins de 70 ans avec hypertension artérielle, l'association entre les *dippers* extrêmes et les événements cardiovasculaires n'étaient pas présents. De plus, leur groupe a émis l'hypothèse que pour les personnes âgées de plus de 70 ans, la relation entre le risque plus élevé d'événements cardiovasculaires et le *dipping* de pression artérielle nocturne pourrait être en forme d'U présentant plus de risque pour les *dippers* extrêmes et les *dippers* inversés. Par ailleurs, plus l'âge est élevé, plus le risque est élevé, avec les *dippers* extrêmes âgés de plus de 80 ans. En effet, ceux-ci courent

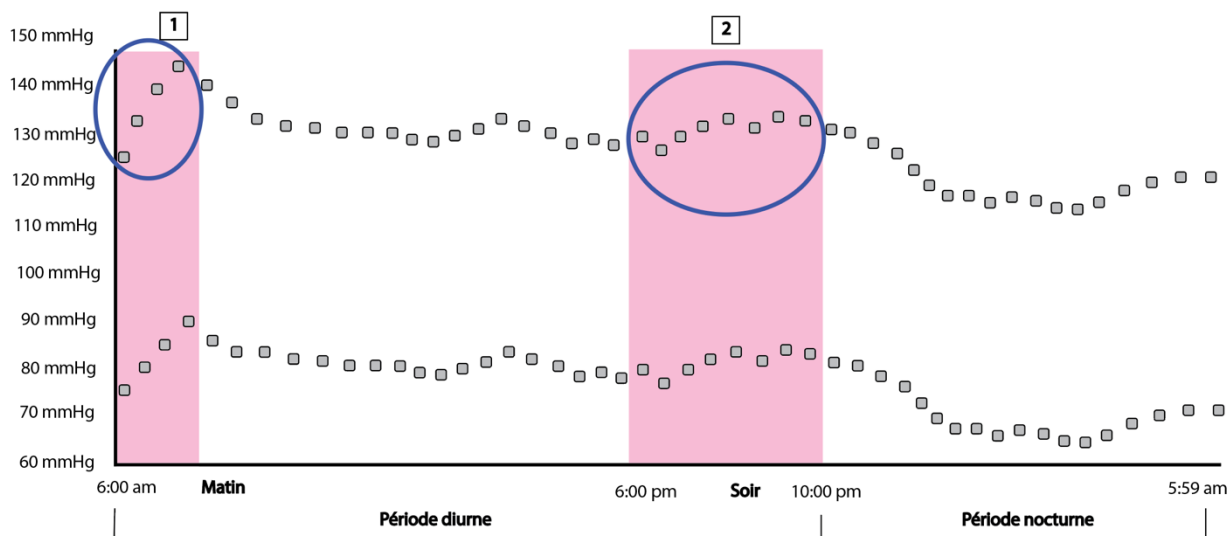
un risque quatre fois plus élevé d'événements cardiovasculaires que les *dippers* non extrêmes alors que le risque est similaire aux *dippers* inversés. Néanmoins, ces résultats contredisent les conclusions précédentes d'[Amah et al. \(2017\)](#) [247] qui ont constaté que dans une cohorte d'adultes d'âge moyen de 55 ans avec hypertension artérielle, les individus avec un *dipping* extrême sans antécédents de maladie coronarienne, de diabète ou de maladie rénale chronique présentaient une plus grande probabilité de présenter une *viabilité sous-endocardique altérée par rapport aux dippers*. Leurs données indiquent que les *dippers* extrêmes, en particulier les femmes, avaient un plus grand risque d'ischémie myocardique silencieuse. Ils théorisent que cela pourrait être lié aux niveaux plus élevés de rigidité aortique trouvés dans ce groupe.

Bien que le *dipping* inversé, le *non-dipping* et le *dipping* extrême aient été associés indépendamment à un risque plus élevé d'événements cardiovasculaires et vasculaires cérébraux, leur prévalence dans la population générale n'est pas la même. [Sierra et al. \(2009\)](#) [252] ont utilisé le MAPA pour étudier une cohorte espagnole de 42 947 patients hypertendus, dont 8 384 n'étaient pas traités et 34 563 recevaient un traitement pharmacologique, afin de déterminer la prévalence des profils de PA circadienne. Ils ont constaté que dans le groupe non traité, les *dippers* représentaient 50,2 % de la cohorte, les *non-dippers* 35 %, les *dippers* inversés 6,0 % et les *dippers extrêmes* 8,8 %. Dans le groupe traité, la prévalence des *dippers* était de 39,9 %, tandis que les *non-dippers* représentaient 39,4 %, les *dippers* inversés et les *dippers extrêmes* représentant respectivement 13,5 % et 7,2 % de l'échantillon. La prévalence de ces différents schémas de *dipping* varie avec l'âge, les individus plus jeunes présentant un ratio de *dippers* plus élevé que les *non-dippers*, ce qui change avec l'âge avec une augmentation constante de la proportion de *non-dippers* de 60 à 80 ans où les *non-dippers* sont plus répandus que les *dippers* [251]. La prévalence des *dippers* inversés augmente également avec l'âge, mais pas de manière substantielle, tandis que le nombre de *dippers* extrêmes reste constant pendant le vieillissement. Cette variabilité des schémas de *dipping* / *non-dipping* et sa connexion à une augmentation des événements cardiovasculaires et vasculaires cérébrale montre l'importance de mesurer et de prendre en compte les schémas de PA circadien pour une gestion adéquate de l'hypertension artérielle.

1.2.3. Montées matinales de pression artérielle (Morning Surge)

La PA suit un schéma circadien d'oscillation, atteignant ses niveaux les plus bas pendant la nuit et augmentant tôt le matin, coïncidant avec une période d'excitation qui conduit au réveil après le sommeil nocturne [253]. Quand cette élévation de la PA matinale est physiologique on parle de montées matinales de PA (MMPA) ou *morning surge* en anglais. Néanmoins, des niveaux élevés de PA au cours de cette MMPA seraient associés à un risque d'AVC plus élevé indépendamment de la PA ambulatoire chez les personnes âgées [254]. Déjà à la fin des années 1980, des études d'observation avaient signalé une incidence plus élevée d'infarctus du myocarde, en particulier une ischémie myocardique silencieuse et une mort cardiaque subite au matin (6h00 à 10h00) [255-257]. Plus tard, au début des années 2000, Kario et al. (2001) [248] ont rapporté qu'une diminution extrême de la PA pendant la nuit (*dipping extrême*) était associée à une montée exagérée de la PA matinale chez les patients hypertendus. Dans leur étude, un *dipping* extrême et une MMPA séquentielle exagérée étaient liés à une ischémie cérébrale silencieuse et clinique. En outre, les *dippers* inversés étaient plus à risque d'hémorragie intracrânienne. Dans une étude longitudinale subséquente chez des adultes hypertendus âgés suivis pendant 41 mois en moyenne, Kario et al (2003) [254] ont rapporté que la MMPA était un prédicteur indépendant d'AVC.

Depuis ces premières études identifiant des associations entre les montées matinales de PA, l'infarctus du myocarde et les AVC, il y a eu plusieurs cohortes longitudinales examinant les MMPA comme facteur potentiellement déclencheur d'événements cardiovasculaires et vasculaire cérébrales. Ces essais ont utilisé différentes méthodes pour calculer la MMPA, car il n'y a pas de valeur de référence. Quatre méthodes principales ont été rapportées dans la littérature (Figures 2A-2D): 1) montée pendant le sommeil qui consiste à soustraire la PAS nocturne la plus basse de la PAS matinale. La valeur la plus basse pendant la nuit est constituée de la moyenne de la valeur nocturne la plus basse et des deux mesures immédiates au-dessous et au-dessus. La PAS du matin représente la moyenne des quatre mesures immédiatement après le réveil); 2) Différence matin-soir calculée en soustrayant la PAS du soir de la PAS du matin; 3) Montée pré-réveil obtenue avec la soustraction de la PAS de pré-réveil à la PAS du matin. La PAS de pré-réveil comprend les quatre mesures justes avant le réveil; et 4) Montée du réveil calculé en soustrayant la PAS en décubitus dorsal 30 minutes avant le réveil à la première mesure de PA après le réveil.

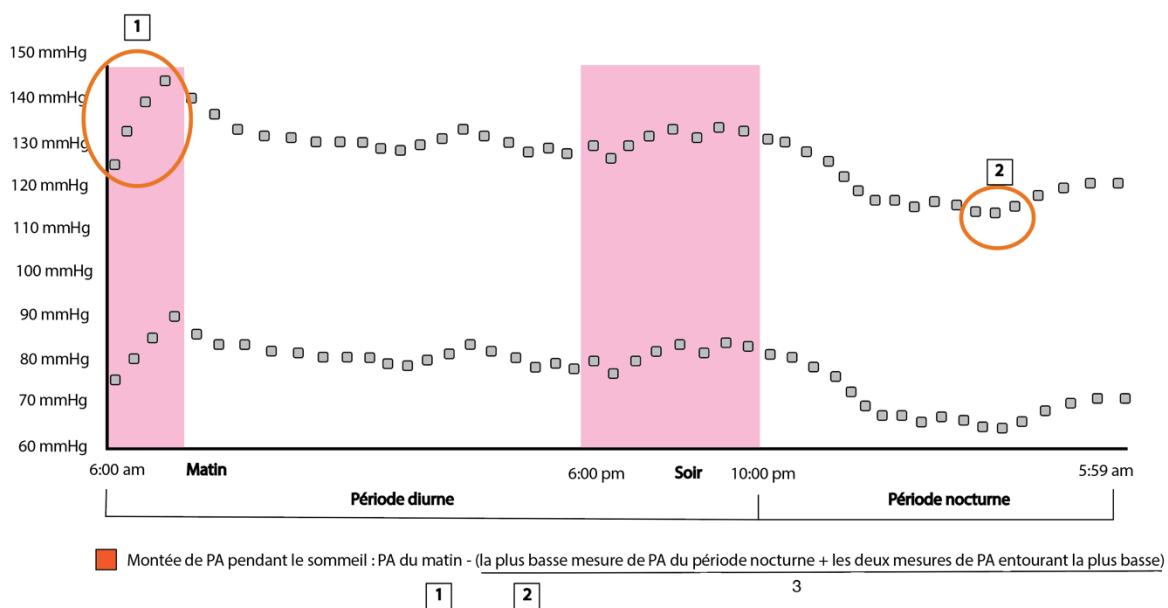


■ Différence de PA matin-soir : PA du matin - PA du soir

1 2

Figure 1 A. Le calcul de la différence de pression artérielle matin-soir.

PA : Pression artérielle.



■ Montée de PA pendant le sommeil : PA du matin - (la plus basse mesure de PA du période nocturne + les deux mesures de PA entourant la plus basse)

1 2 3

Figure 1 B. Le calcul de la montée de pression artérielle pendant le sommeil.

PA : Pression artérielle.

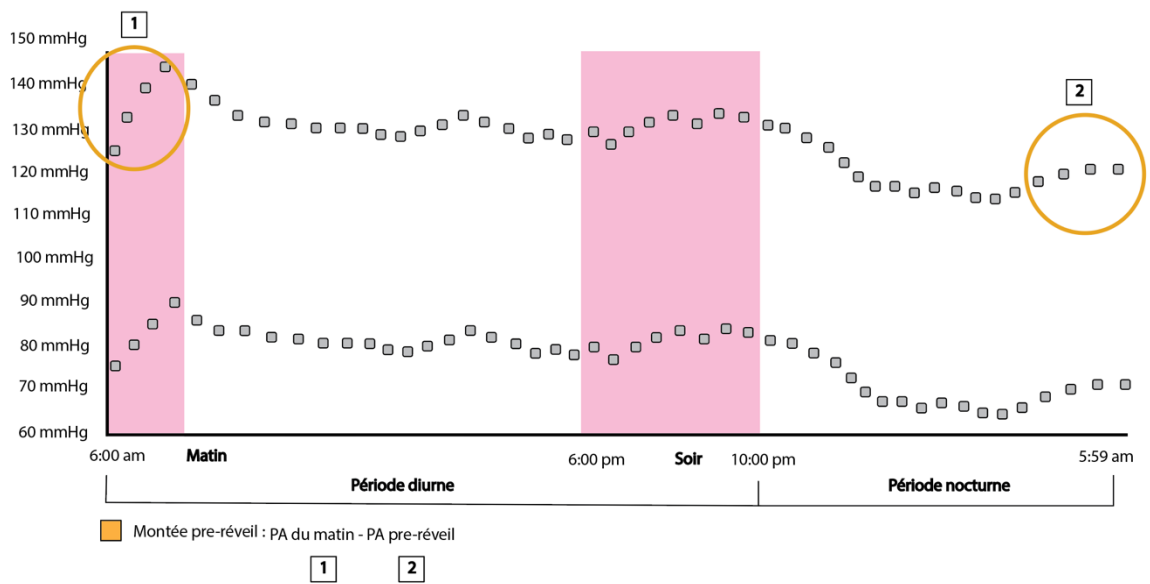


Figure 1 C. Le calcul de la montée de pression artérielle pre-réveil.

PA : Pression artérielle.

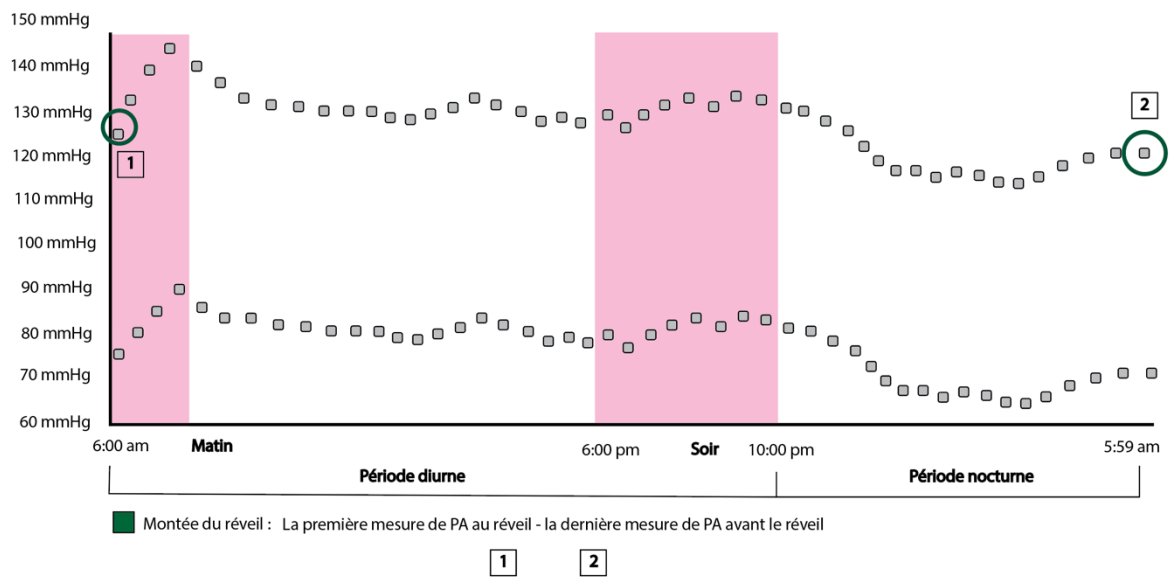


Figure 1 D. Le calcul de la pression artérielle au réveil.

PA : Pression artérielle.

L'utilisation de ces différentes méthodes de calcul des montées matinales a été associée à différents types d'événements cardiovasculaires. Dans leur étude, [Kario et al. \(2003\) \[254\]](#) ont constaté que les personnes ayant une montée pendant le sommeil de plus de 55 mm Hg avaient une incidence d'AVC plus élevée que celles dont la poussée était inférieure à 55 mm Hg. Le risque relatif

(RR) entre les groupes était de 2,7. Un autre groupe d'étude [258] évaluant une cohorte plus jeune (âgée de 49 ans en moyenne) d'hypertendus non traités avec un suivi de 7,7 ans, a identifié que la montée de PA au réveil est associée au taux d'événements cardiovasculaires (enregistrés en tant que maladies coronariennes, AVC, artériopathie de membres inférieurs, mort subite, anévrismes de l'aorte abdominale et insuffisance rénale terminale). L'association entre l'augmentation de la montée de réveil et les événements cardiovasculaires était également indépendante de l'âge et des valeurs de la PA sur 24 heures. Plus tard, Metoki et al. (2006) [259] dans l'étude Ohasama ont examiné une plus grande cohorte d'adultes âgés en moyenne de 61 ans vivant dans la communauté et suivis pendant environ 10,4 ans pour évaluer le risque d'AVC chez les personnes avec une montée matinale de PA élevée. Ils ont constaté que ceux qui avaient une montée avant le réveil de plus de 25 mm Hg présentaient un risque plus élevé d'AVC hémorragique par rapport à ceux qui n'avaient qu'une valeur de montée avant le réveil de 3,0 à 11,0 mm Hg (Rapport de hasards [HR] de 4,0). En outre, en utilisant la montée pendant le sommeil, ils ont constaté que les personnes avec un niveau de montée supérieure à 40 mm Hg avaient un risque plus élevé d'AVC hémorragique que celles avec seulement 16,0 à 23,0 mm Hg de montée matinale (HR : 8,9). De plus, Ikeda et al. (2004) [260] ont rapporté que la différence de PA matin-soir était associée à des lésions cardiaques évaluées par une augmentation de la masse ventriculaire gauche (VG) et du peptide natriurétique de type B (BNP). En utilisant des mesures de PA automesurées à domicile, Matsui et al. (2009) [261] ont constaté que la différence de PA matin-soir était un déterminant de l'hypertrophie ventriculaire gauche, de la géométrie ventriculaire gauche et de la fonction diastolique chez les hypertendus d'âge moyen 66 ans non traités. Kario et al. (2003) [254] ont rapporté que les différences de pression artérielle matin-soir étaient associées à un risque accru d'AVC [262]. En outre, les modèles de MMPA varient en fonction de l'âge, des comorbidités et des facteurs liés au mode de vie.

Ces études pointent vers des preuves considérables d'un lien entre les MMPA et le risque d'événements cardiovasculaires et vasculaire cérébrales. Cette MMPA exagérée pourrait être la conséquence d'un *dipping* extrême ou même d'un non-*dipping* qui devient plus répandu à mesure que les adultes vieillissent. Par la suite, cette augmentation de la PA en dehors des niveaux circadiens moyens pourrait être la cause d'une lésion de petits vaisseaux dans le système vasculaire cérébral. Si le schéma persiste au fil du temps, il pourrait éventuellement conduire à des événements

cardiovasculaires comme un AVC hémorragique. Bien que les risques et les conséquences des MMPA aient été explorés dans le passé, aucune étude n'a été menée sur la façon dont cette élévation exagérée de la MMPA affecte le débit sanguin cérébral ou la cognition. En outre, bien que les médicaments antihypertenseurs pharmacologiques réduisent la PAM, il n'est pas clair s'ils jouent un rôle dans la régulation des différents statuts de *dipping* ou de la MMPA exagérée.

1.2.4. Charges de pression artérielle (Blood Pressure Loads)

La VPA peut être évaluée à l'aide du MAPA sur 24 heures, ce qui est actuellement considéré comme l'étalon-or. Cette méthode permet des mesures plus objectives de la PA et des variations circadiennes et réduit la présence de facteurs confondants comme l'hypertension de la blouse blanche. Hypertension Canada, la Société québécoise d'hypertension artérielle, la Société européenne d'hypertension et l'*American Society of Hypertension* fournissent toutes des recommandations sur les seuils adéquats pour l'évaluation du MAPA. Pour plus de clarté, je décrirai les seuils utilisés dans les lignes directrices du MAPA par Hypertension Canada, soit une PAS moyenne de ≥ 130 mm Hg ou une PAD de ≥ 80 mm Hg, ou une PAS diurne moyenne de > 135 mm Hg et/ou une PAD de ≥ 85 mm Hg. Lors de l'évaluation du MAPA, le brassard est installé sur le bras non dominant du patient, et le dispositif de monitoring enregistre un total de 49 mesures sur une période de 24 heures, en effectuant une mesure toutes les 30 minutes. Le pourcentage de ces lectures de PA au-dessus du seuil recommandé est appelé charges de pression artérielle (Figure 1A et 1B).

Les charges de PAS ont été associées à des lésions des organes cibles chez les patients hypertendus atteints d'insuffisance rénale chronique non-diabétique [263]. De plus, chez les personnes hypertendues sans maladie rénale chronique, les charges de PA étaient associées à des lésions des organes cibles, mais pas indépendamment des niveaux de PA [264]. Par conséquent, la question demeure à savoir si les charges de PA constituent un prédicteur indépendant des dommages aux organes cibles.

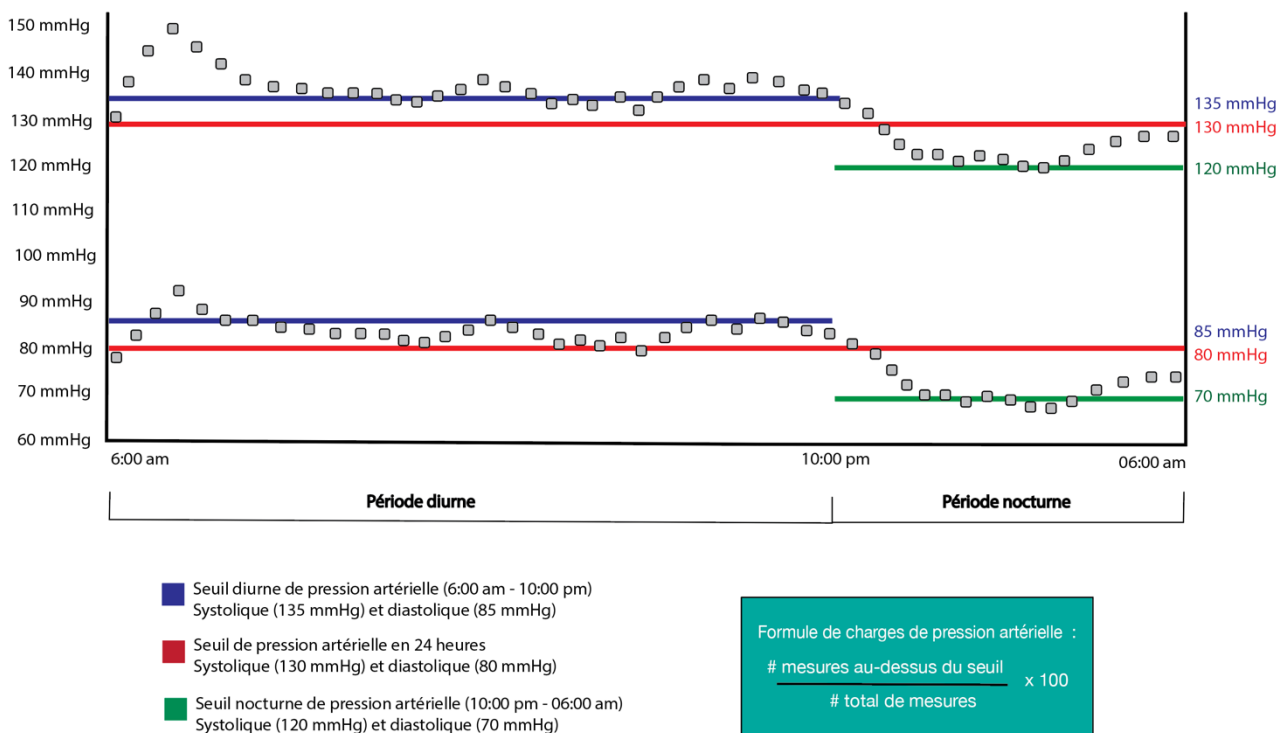


Figure 2 A. Méthode pour calculer les charges de pression artérielle.

Les charges de pression artérielle sont définies comme le pourcentage de mesures de la pression artérielle systolique ou diastolique au-dessus des seuils recommandés pour une période donnée (e.g. 24 heures, période diurne, période nocturne), en utilisant le monitoring ambulateur de la pression artérielle.

Lorsqu'elles ont été proposées à l'origine à la fin des années 1980, les charges de PAS et PAD ont été introduites comme un outil utile pour évaluer les lésions des organes cibles [265] et l'objectif proposé était alors de réduire les charges de PA chez les patients souffrant d'hypertension artérielle limite [266]. Au moment de l'introduction du concept, le seuil recommandé pour le MAPA était de 140/90 mm Hg. Zachariah et al. (1988) [266] ont constaté que les charges de PA étaient un meilleur prédicteur du risque de morbidité cardiovasculaire que les niveaux de PA supérieurs à 140 mm Hg, la PAM ou la PAM en clinique. Ces auteurs suggèrent que ces pics de PA au-dessus des seuils recommandés pourraient être le lien associant la VPA à l'hypertrophie ventriculaire gauche et à l'infarctus du myocarde.

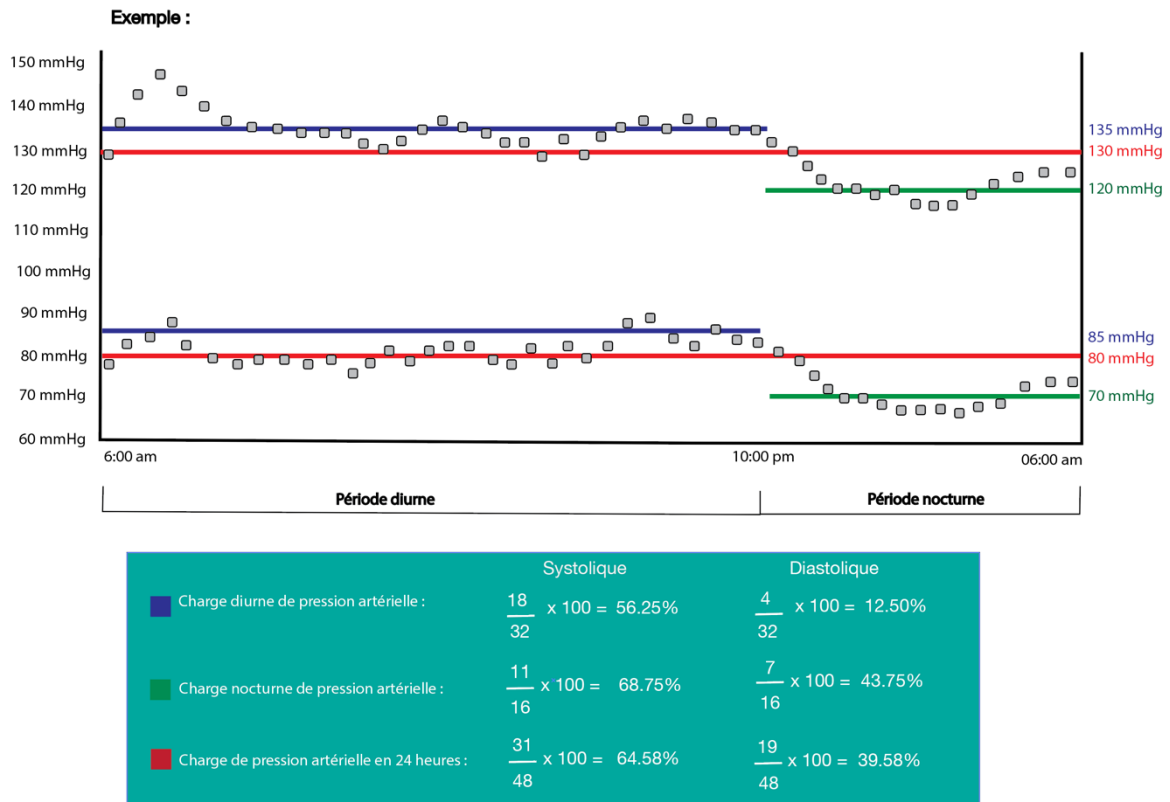


Figure 2 B. Comment calculer les différents types de charges de pression artérielle?

Par exemple, dans ce cas la charge de pression artérielle systolique diurne est calculée en divisant les 18 mesures de la période entre 06h00 et 22h00 au-dessus du seuil de 135 mmHg entre le nombre total de mesures pour la période correspondant. Le résultat est multiplié par 100 pour obtenir le pourcentage.

De plus, Elisaf et al. (1999) [267] ont constaté que les populations sans hypertension artérielle clinique, mais avec angine microvasculaire, présentent une augmentation des charges de PA pendant les activités quotidiennes et une diminution de la variation diurne de la PAS par rapport à leurs équivalents en âge et sexe. Ils émettent l'hypothèse que les charges de PA jouent un rôle dans la pathogenèse de l'angine microvasculaire. En effet, White (1996) [268] avait déjà proposé que les charges de PA ambulatoires sur 24 heures représentaient la surcharge de pression chronique qui induisait des lésions vasculaires et qui pouvait être liée à une lésion myocardique. Néanmoins, au départ, on a supposé qu'un seul médicament pharmacologique antihypertenseur serait suffisant pour couvrir les variations sur 24 heures de la PA. Après que plusieurs études aient examiné la réponse aux médicaments antihypertenseurs, il est devenu clair qu'un seul médicament ne pouvait pas nécessairement couvrir tous les modèles de VPA. Les antihypertenseurs qui atteignaient un faible rapport vallée/pic (en anglais, trough : peak ratio) entre les valeurs circadiennes ont été priorisés

pour réduire les charges de PA ambulatoires [269, 270]. Le rapport vallée/pic se réfère à la façon dont l'effet antihypertenseur est exercé tout au long de l'intervalle de dosage [270, 271]. Le mode de calcul fait référence à la différence de réduction de la PA à la fin du cycle de dosage (vallée) par rapport à la réduction de la PA au pic de l'effet médicamenteux, dont le seuil recommandé est de 0,50 [269, 270]. L'idée était de réduire ces pics de PA au-dessous des seuils recommandés qui étaient associés à une incidence plus élevée d'événements cardiovasculaires et proposés comme déclencheur de lésions vasculaires [270, 272]. En ce sens, le rapport des pics a été utilisé comme indice de consistance de la réponse anti-hypertensive en évaluant l'intervalle et la fréquence de dose [270]. Un rapport proche de 1 pour ce pic indique que le médicament montre une réduction plus douce et consistante de la PA [273]. Par exemple, un médicament avec un rapport maximal de 0,45 ne fournirait probablement pas une réduction consistante des charges de PA, en particulier pendant la dernière période de l'intervalle de dosage [269]. L'importance du rapport de pic devient évidente lorsque l'on tient compte de MMPA et de l'état de *dipping* puisque la plupart des médicaments d'une seule dose quotidienne étaient prescrits le matin. En effet, leur réduction de la PA et le contrôle des charges de PA seraient probablement moins efficaces lorsque le risque d'événements cardiovasculaires est le plus élevé [274]. Des antihypertenseurs combinés à dose fixe et unique ont été proposés, car ils ont montré qu'ils amélioreraient l'observance du traitement par les patients [275]. Néanmoins, lors du choix d'un antihypertenseur, il est également important d'évaluer son efficacité sur 24 heures et son rapport de pic, sinon ils ne parviendront pas à réduire les MMPA exagérées et les charges de PA en particulier à la fin de la période de dosage. Même les antihypertenseurs de la même famille peuvent avoir une efficacité et un rapport de pic différents. Par exemple, Neutel et al. (1993) [276] ont étudié deux bêtabloquants, l'aténolol et le bisoprolol qui, malgré des demi-vies plasmatiques différentes ($t_{1/2}$: 6-9 h vs 9-12 h respectivement), affichent des réductions équivalentes de la MPAC. Cependant, lors de l'examen des résultats du MAPA, le bisoprolol a maintenu un meilleur contrôle de la PA pendant les 4 dernières heures de la période de dosage et a réduit la PAD global de 33 % de plus que l'aténolol [276]. Par conséquent, il est impératif de considérer l'effet des médicaments sur les charges de PA afin de réduire les lésions aux organes cibles, tout en considérant l'observance du patient. Il faudrait donc idéalement trouver, des antihypertenseurs CDF et à dose unique, qui peuvent fournir une couverture soutenue pendant toute la période de dosage tel qu'évalué

par les rapports de pic et le MAPA en 24 heures. Aussi, il n'est toujours pas clair si le cerveau de ces patients sous traitement antihypertenseur pharmacologique est protégé de ces pics de PA élevée.

1.3. La rigidité artérielle

Historiquement, la physiologie vasculaire considérait les vaisseaux comme des éléments passifs dans la distribution sanguine, mais cette perspective a changé au cours du siècle dernier pour en faire des éléments actifs dans le développement des maladies cardiovasculaires [40, 277]. Physiologiquement, les artères fonctionnent comme un système de distribution de l'oxygène et des nutriments transportés dans le sang vers les tissus et organes à travers le corps [278]. Néanmoins, ce phénomène est plus complexe, car les artères proximales (y compris l'aorte et ses branches principales) contribuent relativement plus à une fonction d'amortissement des oscillations de pression artérielle qui résultent d'une éjection ventriculaire récurrente [279]. Cet effet a été illustré en utilisant la conception du Windkessel (allemand pour chambre à air) d'anciens camions de pompiers. La plupart des artères périphériques contribuent davantage à la distribution sanguine réelle [280]. Cette éjection ventriculaire récurrente joue un rôle dans le maintien d'un débit sanguin continu dans les tissus et contribue à la perfusion d'organes pendant la diastole. Comme les grandes artères perdent de leur élasticité au cours du vieillissement, cela se traduit par une augmentation de la pulsatilité du débit sanguin dans le système vasculaire périphérique. Ces petits vaisseaux sont sujets à des altérations vasculaires en conséquence de cette pulsatilité accrue qui induit un stress hémodynamique. Ces changements, s'ils persistent, conduisent à un remodelage vasculaire puis à une perte des capacités vasodilatatrices au fil du temps. Ils mènent ainsi à une réduction de l'apport d'oxygène à ces régions terminales à haut débit, appelés organes cibles. Parmi les plus touchés sont le cerveau, le cœur, les yeux et les reins [40, 281, 282].

La perte d'élasticité qui conduit à la rigidité artérielle est liée à des changements de composition et de fonctionnalité des vaisseaux au cours du vieillissement. Physiologiquement, les artères humaines sont composées de trois couches ou tuniques : l'intima, la média et l'adventice [283]. Les grosses artères (e.g. l'aorte ou les carotides) se caractérisent par la présence de tissus élastiques et d'une épaisse couche de muscles lisses dans la tunique moyenne, ce qui leur permet de s'adapter aux changements pulsatiles au cours du cycle cardiaque [284]. Le vieillissement conduit à la rigidité des grosses artères à cause d'un processus connu sous le nom de fatigue élastique qui

commence par une fragmentation élastique due à une distension et un recul continu des fibres élastiques au fil des ans. Ce processus de fatigue élastique s'accompagne souvent d'une réticulation du collagène qui implique le remplacement de fibres élastiques fragmentées par des fibres de collagène plus rigides [40]. Les fibres de collagène ont été décrites comme étant 100 à 1000 fois plus rigides que les fibres élastiques [49] ce qui conduit à une augmentation de la résistance à la traction des fibres générant le phénomène de rigidité artérielle [40, 285].

Bien que ce phénomène de fatigue élastique et de rigidité artérielle consécutive se produise avec le vieillissement, ils ne sont pas seuls, car ils sont accompagnés de processus parallèles affectant le système vasculaire comme l'athérosclérose et l'hypertension artérielle. L'athérosclérose affecte l'intima par un processus d'inflammation chronique accompagnée d'accumulation de lipides et d'une migration des cellules vasculaires lisses qui conduit à la formation d'une plaque d'athérome [286]. Ce processus est ensuite exacerbé par le dépôt de sels de calcium et l'infiltration de macrophages, qui finissent par dégénérer en un cercle vicieux d'accumulation de lipides et d'inflammation qui se termine par une sténose artérielle et éventuellement un blocage de la circulation sanguine [287]. Cependant, à ce phénomène, il s'ajoute aussi le phénomène de calcification athérosclérose. Ce dernier se caractérise par une calcification de type endochondral [288], avec un mécanisme similaire à celui de la calcification osseuse, associant une chondrogenèse préalable à une induction ostéoblastique. Cette calcification endochondrale est intimement liée à la néoangiogenèse du tissu athéromateux [289]. Dans l'athérosclérose, les structures ossifiées expriment des caractéristiques architecturales semblables à celles observées dans les os trabéculaires au niveau des zones de résorption ou de remodelage [290]. Les lésions athéroscléroses sont riches en monocytes-macrophages qui pourraient se transformer potentiellement en préostéoclastes dont la maturation nécessite la présence du ligand pour activateur de récepteur de NF-kappaB (RANKL) et du facteur de différenciation des ostéoclastes (ODF) [291]. Les zones calcifiées seraient donc soumises à un processus analogue au remodelage osseux. Ces processus (calcification, sténose et inflammation) se produisent simultanément à différents stades et parfois même avec des mécanismes qui se chevauchent.

La rigidité artérielle est intimement liée à l'hypertension artérielle et les deux phénomènes ont été largement explorés tandis que la spéculation sur la question de savoir si l'un est la cause de

l'autre continue de faire partie du débat scientifique [88]. Si une relation temporelle est difficile à évaluer, car le vieillissement vasculaire commence très tôt dans la vie [292], il existe certainement des boucles de rétroaction entre les deux phénomènes, avec une rigidité artérielle centrale induisant une hypertension artérielle et vice-versa [88]. Des études épidémiologiques ont pu établir que la rigidité artérielle peut être un précurseur de changements dans les charges hémodynamiques systémiques suggérant ainsi le développement futur de l'hypertension artérielle [293]. Néanmoins, les modèles d'hypertension artérielle ont également démontré qu'une pression artérielle élevée soutenue favorise une augmentation de l'épaisseur vasculaire et une augmentation de la rigidité de la paroi artérielle [294].

Indépendamment du phénomène de déclenchement, une fois développées, la rigidité artérielle et l'hypertension artérielle jouent un rôle synergique en endommageant les grandes et petites artères et en induisant ainsi une augmentation des niveaux de PA dans le système vasculaire central et des réflexions d'ondes [88]. Cette synergie déclenche une résistance accrue dans les petites artères conduisant à une augmentation de la rigidité des grandes artères et une augmentation supplémentaire de la PAS. Cela se produit parce que dans le système vasculaire systémique, toute augmentation de la résistance vasculaire systémique ou augmentation du débit cardiaque se traduit par une augmentation de la PAS [295]. Cette augmentation soutenue de la PAS conduit à une synthèse matricielle par réorganisation des cellules musculaires lisses vasculaires et de la matrice extracellulaire, menant ainsi à l'épaississement vasculaire et à une augmentation de la rigidité vasculaires [88]. Une grosse artère rigide est alors incapable du recul élastique qui lui permet normalement de retenir une fraction du volume d'éjection systolique. Dans ce scénario, le volume total du débit cardiaque est projeté à travers les branches artérielles jusqu'aux artères de résistances, avec les conséquences connues pour la PAS [295]. En fin de compte, cette combinaison participe au développement de dommages aux organes terminaux en diminuant l'oxygénation des tissus.

En pratique, la rigidité artérielle peut être mesurée par des méthodes indirectes qui calculent que plus les artères sont rigides, plus la distance (d) traversée par l'onde de pouls (VOP) sera rapide. On doit donc obtenir la vitesse en divisant la distance par le temps (t) ($v = d/t$) [296]. Cette VOP est exprimée en mètres / seconde (m/s). Les différentes méthodes de calcul de la VOP utilisent la tonométrie d'aplanation et dépendent de l'emplacement des deux points pour calculer la distance

[297]. Les deux localisations les plus courantes sont la carotide fémorale (VOP-cf) et la brachiale-cheville (VOP-bc). Bien qu'il n'y ait pas de consensus sur un étalon-or en soi, la VOP-cf est actuellement considérée comme l'étalon de référence [297, 298].

Le seuil de VOP-cf a été initialement fixé à 12 m/s par les lignes directrices 2007 ESH / ESC Hypertension, qui le considéraient comme une valeur prudente pour estimer un dysfonctionnement aortique significatif chez les adultes d'âge moyen souffrant d'hypertension artérielle [298]. Le raisonnement derrière ce seuil prudent était qu'en raison du nombre de facteurs influençant la rigidité artérielle et du nombre de facteurs de confusion dans les études épidémiologiques, il n'est pas possible d'établir des valeurs de référence qui reflètent cette augmentation progressive du risque associé à la rigidité artérielle [299]. Plus tard, en 2012, un consensus d'experts a recommandé de réviser le seuil, car ils ont déclaré que l'équation précédente surestimait la distance réelle entre l'artère carotide commune et l'artère fémorale commune de 25,4 %. De plus, étant donné que la distance de 80 % de l'artère carotide commune - artère fémorale commune était l'estimation la plus proche de la distance réelle parcourue, le consensus d'experts a suggéré de multiplier la distance par 0,8. Cela a changé le seuil de 12 m/s à 9,6 m/s. Néanmoins, étant donné que le niveau de précision de 9,6 m/s semblait impraticable dans les pratiques cliniques multicentriques, il a été convenu que 10 m/s devait être le seuil suggéré. Cependant, ce seuil a été établi en tenant compte de la probabilité d'événements cardiovasculaires, et il n'est pas clair que ce seuil corresponde à un niveau de risque pour les structures cérébrales.

Badji et al. (2020) [300] ont exploré cela et ont constaté que chez les participants avec des valeurs de VOP-cf supérieure à 8,5 m/s, des altérations microstructurelles dans les régions vulnérables de la substance blanche étaient corrélées à des fonctions exécutives plus lentes (Traçage de piste, partie B-A). Ces résultats remettaient en question le seuil de 10 m/s pour la VOP-cf et suggéraient plutôt que lorsque l'on considère les lésions microstructurelles de la matière blanche, le seuil devrait être d'environ 8,5 m/s. Une rigidité artérielle persistante au niveau de 8,5 m/s ne sera probablement pas associée à un risque plus élevé d'événements cardiovasculaires, mais pourrait être suffisante pour conduire à une hypoperfusion cérébrale si les valeurs restent chroniquement au-dessus des seuils. Sadekova et al. 2013 [64, 86, [301] avaient déjà découvert que dans un modèle murin de rigidité carotidienne, cette rigidité était suffisante pour altérer la microcirculation cérébrale,

augmenter la perméabilité de la BHE, ainsi qu'induire une neurodégénérescence hippocampique et des troubles cognitifs.

Jefferson et al. (2018) [85] ont démontré qu'une plus grande rigidité de l'aorte thoracique était associée à une diminution du débit sanguin cérébral (DSC) chez les adultes âgés cognitivement normaux avec ou sans hypertension artérielle. Si des régions cérébrales spécifiques telles que l'hippocampe sont si vulnérables à une réduction du DSC au repos, et que déjà à des niveaux supérieurs à 8,5 m/s, la matière blanche peut présenter des lésions microstructurales, alors il est pertinent de se demander si le seuil doit être réglé en deçà de 10 m/s.

1.4. Le débit sanguin cérébral

Le cerveau humain pèse environ 2 % du poids total du corps [302] ou $1,5 \pm 0,299$ kg en moyenne [303]. Néanmoins, il utilise environ 20 % de la dépense énergétique du corps [304]. Comme le cerveau ne cumule pas de réserve énergétique, un apport constant et adéquat en oxygène et substrats métaboliques dépend d'une physiologie vasculaire cérébrale complexe. Le vieillissement est associé à des changements dans la structure et le fonctionnement du cerveau. Ces changements comprennent la réduction du volume et de l'épaisseur corticale ainsi qu'un élargissement des ventricules. Les changements structurels et en particulier la réduction de volume sont liés à l'atrophie tissulaire et à la réduction du DSC. Cependant, bien qu'étroitement liées, l'épaisseur corticale et la réduction du DSC ne sont pas toujours présentes de manière concomitante. En effet, chez les patients atteints de la MA, alors que certaines régions comme les régions frontale, temporale et précunéale présentent à la fois une réduction de l'épaisseur corticale et des réductions du DSC [305], d'autres régions présentent une corrélation négative entre l'amincissement cortical et la réduction associée du DSC régional (e.g. lobule pariétal inférieur gauche). Physiologiquement, le système vasculaire cérébral maintient son débit sanguin relativement constant malgré les changements de pression de perfusion (Pression de perfusion cérébrale = PAM – pression intracrânienne) et de PA systémique [306]. Ce mécanisme est connu sous le nom d'autorégulation cérébrale. Ce processus permet des changements adaptatifs rapides du tonus vasculaire afin de garder le DSC constant et en synchronisation avec les changements systémiques de la PA. Par exemple, passer d'une position assise à une position debout augmente la PAM qui déclenche une réponse baroréflexe et

autorégulatrice cérébrale en réduisant la résistance vasculaire cérébrale et donc en réduisant le débit sanguin dans l'artère cérébrale moyenne [307]. Néanmoins, l'âge est associé à des réductions globales du DSC, comme le révèle la consommation cérébrale d'oxygène et de glucose, qui diminue de 5 % par décennie au cours de la vie d'un individu [308]. Des techniques de pointe comme le marquage du spin artériel à l'aide de l'imagerie par résonance magnétique, permettent d'identifier l'hypoperfusion cérébrale comme un marqueur précoce de la MA avant même l'accumulation de β amyloïde dans le liquide céphalo-rachidien [309]. Les données en IRM et autres techniques d'imagerie soutiennent l'hypothèse qu'un déclin de la fonction cardiovasculaire lié au vieillissement pourrait être la cause d'une dysfonction de la régulation du DSC. L'un des éléments clés reliant la fonction cardiovasculaire à la dérégulation du DSC passe par le concept de couplage neurovasculaire.

Le couplage neurovasculaire fait référence aux diverses augmentations régionales du DSC en réponse à l'activité neuronale pendant une durée déterminée [227]. Ce phénomène sécurise l'approvisionnement ininterrompu du débit sanguin vers les structures cérébrales clés, et il s'explique physiologiquement par une libération synaptique de neurotransmetteurs qui déclenchent une vasodilatation et par conséquent une augmentation régionale du DSC [308]. L'unité neurovasculaire (UNV) est la structure fonctionnelle et anatomique qui réalise le couplage neurovasculaire (également connu sous le terme plus ancien d'hyperémie fonctionnelle) [310]. Il est composé de trois éléments principaux : les neurones, les cellules vasculaires (péricytes, cellules musculaires lisses vasculaires, cellules endothéliales) et les cellules gliales (astrocytes, microglies, oligodendrocytes) [311, 312]. Le processus répond à l'activation des récepteurs des neurotransmetteurs qui génèrent des facteurs vasoactifs. Ces neurotransmetteurs comme le glutamate ou le N-méthyl-D-aspartate (NMDA) déclenchent une vasodilatation et une augmentation du DSC [227]. Physiologiquement, les stimuli provenant de deux composantes de l'unité neurovasculaire comme les neurones et les astrocytes pourraient provoquer une augmentation du DSC jusqu'à quatre fois supérieures à la consommation d'énergie associée (production d'adénosine triphosphate) [313]. Cette surcompensation permet que l'apport d'oxygène ne soit interrompu à aucun moment pendant plus d'une seconde, ce qui pourrait nuire à la viabilité cellulaire [314].

Le couplage neurovasculaire et la BHE sont tous deux des propriétés organisées par des groupes de cellules inclus dans l'unité neurovasculaire [315]. La BHE est constituée de jonctions serrées entre les cellules endothéliales qui empêchent le passage de molécules hydrosolubles dans le système nerveux central. L'intégrité de la BHE assure la protection et le maintien de l'homéostasie cérébrale. La BHE sert de filtre afin de préserver un environnement contrôlé à l'intérieur du parenchyme permettant des niveaux adéquats d'ions circulants optimaux pour la signalisation synaptique [316].

Au cours du vieillissement, les dommages à la structure de la BHE commencent à la mi-vie [317, 318], où des blessures récurrentes et subies affectent leur perméabilité. Ces effets ont été démontrés en identifiant l'accumulation d'albumine dans les astrocytes qui augmente la production de TGF β 1 post-mortem chez l'humain et la souris [315, 318]. Le dysfonctionnement progressif de la BHE et l'activation de la voie de signalisation TGF β peuvent conduire à une hyperexcitabilité neuronale chez les souris âgées [318]. De plus, chez les personnes âgées, l'hyperexcitabilité hippocampique est décrite comme un biomarqueur précoce de troubles cognitifs légers définis comme un stade intermédiaire entre une cognition normale pour l'âge et les stades plus sévères de déclin cognitif comme pathologie neurodégénérative qui inclut les plaintes cognitives confirmées par un bilan neuropsychologique [318, 319].

Les facteurs de risque vasculaires, comme l'hypertension artérielle, commencent par des schémas de dysfonctionnement vasculaire à la mi-vie [320]. Le développement de dysfonctionnements vasculaires induit des blessures durables à la BHE et à l'UNV. Néanmoins, la symptomatologie clinique de ces blessures ne se manifeste que plus tard dans la vie. Les interactions dommageables entre l'hypertension artérielle et le DSC sont depuis longtemps rapportées dans la littérature [321, 322]. La compréhension de la relation a évolué au fil du temps, pour associer non seulement l'hypertension artérielle chronique à l'hypoperfusion cérébrale, mais pour inclure la nature oscillatoire de la PA. Depuis près de cinquante ans, il existait déjà des études pointant vers des périodes d'élévation aiguë de la PA, ce qui, comme Dinsdale et al. (1974) [323] ont rapporté, conduisent à une courte période d'hyperperfusion cérébrale (liée à la PAS maximale) suivie d'une diminution du DSC qui pourrait durer environ 60 minutes après la PAS maximale indépendamment de l'hypertension chronique. À l'époque, Dinsdale et al. (1974) [323] ont émis l'hypothèse que ces

épisodes aigus de PA élevée conduisent au développement de lésions ischémiques dans les zones limites artérielles en l'absence de maladie vasculaire occlusive.

Barry (1985) [321] décrira plus tard que des niveaux constamment élevés de PA ont finalement conduit à une augmentation de la résistance vasculaire cérébrale qui a modifié l'autorégulation du DSC en changeant ses limites physiologiques à des niveaux de PA plus élevés. Les expériences et les observations de Strandgaard (1976) [324], Barry (1985) [321], Harper (1972) [325], MacKenzie (1979) [326] et d'autres dans les années 1970 ont aidé à cartographier les changements physiopathologiques survenus dans le DSC associés à l'hypertension artérielle chronique. Une caractéristique clé de l'hypertension artérielle chronique est une augmentation de la résistance vasculaire périphérique, grâce à un mécanisme de réduction du diamètre de la lumière et une diminution du nombre de vaisseaux cérébraux [327]. Ces mécanismes se produisent à travers un processus de raréfaction des vaisseaux ou de perte d'artéoles, en particulier parmi les capillaires intracérébraux, qui, lorsque le processus est soutenu dans le temps, peut conduire à une réduction du DSC et par la suite à une hypoperfusion chronique de certaines zones cérébrales, en particulier des structures de substance blanche profonde. La réduction du diamètre de la lumière se produit par des mécanismes de remodelage et d'hypertrophie des artères. Ce phénomène implique des changements dans le rapport de la paroi sur la lumière et le rapport de la média sur la lumière.

L'hypertension artérielle peut déclencher une forme de remodelage interne connu sous le nom d'eutrophie qui implique une augmentation de l'épaisseur de la paroi et une réduction subséquente du diamètre de la lumière [328]. Le remodelage eutrophique comprend la même zone de section transversale médiatique et un réarrangement autour d'une plus petite lumière d'un nombre similaire de cellules musculaires lisses [329]. Ces mécanismes de remodelage des artères cérébrales constituent une réponse adaptative pour protéger les artéoles et les capillaires des niveaux élevés de PA [330]. En effet, lors de l'éclampsie, les altérations vasculaires cérébrales en particulier de la BHE seraient reliées à une absence d'hypertrophie ou de remodelage durant la grossesse [331].

Une PA élevée est également associée à une augmentation des facteurs circulants liés au système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) qui exerce aussi des effets indépendamment de l'hypertension artérielle [327]. Les résultats découlant de modèles expérimentaux ont démontré que le ciblage uniquement de la réduction des niveaux de PA est insuffisant pour normaliser les altérations

structurelles dans les artérioles cérébrales comme les artères cérébrales moyennes ou les artères piales [332, 333]. Ces modèles ont utilisé des inhibiteurs du RAAS tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) en combinaison avec un bêtabloquant ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA-II) pour abaisser la PA [332, 333]. Par exemple, Girouard et al. (2006) [334] ont démontré à l'aide de modèles murins que, dans la microcirculation cérébrale, l'angiotensine II, une hormone hypertensive, interagit avec le récepteur AT1 et augmente la production d'espèces radicalaires oxygénées (Reactive Oxygen Species) par l'enzyme NADPH oxydase, altérant ainsi la régulation endothéliale et diminuant par conséquent l'apport sanguin cérébral. Ces effets sont indépendants de la pression artérielle [335]. Iulita et al. (2018) [336] ont démontré que l'angiotensine II induit une inflammation cérébrale indépendamment de son effet sur la PA.

Au cours des stades précoces du développement physiopathologique de l'hypertension artérielle, l'autorégulation cérébrale permet de maintenir la perfusion parenchymateuse à des niveaux optimaux. L'autorégulation cérébrale est un autre mécanisme constitutif de la régulation du DSC complémentaire au couplage neurovasculaire mais pas entièrement compris [337]. Contrairement au couplage neurovasculaire, qui repose sur une réponse vasculaire vigoureuse à l'activité neuronale locale via des signaux vasoactifs [338], l'autorégulation cérébrale implique un équilibre délicat qui comprend à la fois des voies de signalisation vasodilatatrices et vasoconstrictives [339]. Cette autorégulation cérébrale dépend de la PAM à travers de la réactivité myogénique, et la signalisation humorale et métabolique [338]. Le plus étudié, la réactivité myogénique, est une propriété décrite il y a plus d'un siècle [340] qui implique l'adaptation du tonus musculaire artériel pour maintenir un débit sanguin optimal en réponse aux changements intraluminaux de la PA [327]. Lorsque la PA augmente, et la réactivité myogénique devient moins efficace, une dilatation à médiation par la force se produit, entraînant une augmentation du débit sanguin et un œdème vasogénique subséquent [341].

Auparavant, divers auteurs avaient suggéré la présence de limites inférieure et supérieure d'une courbe d'autorégulation, où le DSC resterait constant pour des valeurs de PAM comprises entre 60 et 150 mmHg [342] [343] [337]. Ces points de vue ont ensuite été discrédités par plusieurs études où ces limites supérieure et inférieure présentaient une variabilité interindividuelle considérable (chez des individus par ailleurs en bonne santé) et avec une fenêtre beaucoup plus

étroite (environ 5 à 10 mmHg) de MAP à laquelle le DSC est constant. L'opinion actuelle, comme le démontrent plusieurs études récentes [344, 345], montre que même chez les individus en bonne santé, les niveaux de DSC peuvent varier considérablement d'un individu à l'autre, tout en présentant des changements soudains qui accompagnent les fluctuations de la PAM [337], pour revenir ensuite à leur niveau de base dans une question de secondes. Cette nouvelle compréhension de l'autorégulation cérébrale nous présente une préoccupation encore plus importante pour ses implications en relation à l'hypertension artérielle, car cela signifie qu'une augmentation de la PA (comme on le voit dans les montées matinales de PA, ou les charges de PA) peut avoir un impact immédiat sur la régulation cérébrale. Cela revient à contribuer alors aux effets néfastes de l'hypertension artérielle, qui demeurent persistants au fil du temps, provoquant des dommages supplémentaires au système vasculaire cérébral, dont la BHE, altérant ainsi sa capacité à réguler l'homéostasie cérébrale et augmentant sa perméabilité et aggrave davantage les lésions structurales au cerveau.

1.5. La vulnérabilité cérébrale à l'hypertension artérielle et à la rigidité artérielle

L'hypertension artérielle chronique a des effets néfastes sur les structures cérébrales, en particulier le système vasculaire cérébral [307, 346]. L'apport sanguin au cerveau monte à travers l'artère carotide interne vers le cercle de Willis, après dans les artères cérébrales moyennes et dans les artères communicantes postérieures, il se transpose en vaisseaux plus petits arrivant finalement dans les artères lenticulostrées, les artéioles piales et les artéioles pénétrantes. Étant donné que ces artéioles terminales manquent de propriétés musculaires ou élastiques qui sont visibles dans les gros vaisseaux, elles sont plus vulnérables aux dommages d'une PA et d'une pulsativité élevées. Les structures profondes comme la matière blanche sous-corticale dépendent particulièrement de l'apport sanguin de ces artéioles et sont plus susceptibles d'être endommagées par l'hypoxie-ischémie [307].

Les artères et artéioles piales et pénétrantes sont un élément clé des changements de la résistance vasculaire cérébrale [347] et de la réponse lors de l'autorégulation cérébrale, néanmoins, elles sont particulièrement affectées par l'hypertension artérielle chronique. Sur ces vaisseaux, l'hypertension artérielle induit des altérations structurales, en particulier de type remodelage

eutrophique et hypertrophique. Le remodelage eutrophique est la réduction de la lumière et du diamètre externe des petites artères [348]. Cela entraîne également une augmentation du rapport média-lumen en raison de la diminution ou du maintien de la section transversale du média du vaisseau [348]. Le remodelage eutrophique est caractéristique des adultes atteints d'hypertension artérielle primaire de stade 1. Au contraire, le remodelage hypertrophique implique un rapport média-lumen augmenté en raison de la zone de section transversale médiatique du vaisseau plus épais et du lumen plus étroit qui en résulte. Ce remodelage hypertrophique est majoritairement présent dans les pathologies où le système endothéline est activé contribuant ainsi à la croissance de la média vasculaire. À son tour, l'augmentation de la pression intravasculaire en conséquence du remodelage hypertrophique conduit au phénomène décrit précédemment de dégénérescence des fibres élastiques et de rigidité progressive de la paroi vasculaire. À mesure qu'ils deviennent rigides, les vaisseaux sanguins ne sont plus capables de se distendre de manière appropriée pendant la systole cardiaque, entraînant une pression pulsée vers l'avant dans tout l'arbre vasculaire et atteignant de petits vaisseaux dans le cerveau. La microvascularisation cérébrale n'a pas la capacité de s'adapter à l'augmentation de la pression pulsatile, car elle ne possède pas de couche musculaire ni de tunique élastique. Par conséquent, une augmentation de la pression pulsatile, si elle est maintenue, peut produire une apoptose cellulaire et de la raréfaction capillaire [349]. Le cerveau humain est naturellement vulnérable à ces phénomènes (Figure 3). Si les petits vaisseaux au niveau de la matière blanche continuent d'être soumis à une augmentation de la pression pulsatile, ceci, à son tour, se traduirait par un processus de raréfaction capillaire et des dommages continus à l'unité neurovasculaire par un mécanisme soutenu par des périodes d'hypoxie / ischémie [350]. À terme, le fardeau de ces effets synergiques pourrait peser sur les mécanismes compensatoires et l'accumulation de zones de raréfaction capillaire et de dommages localisés pourrait se traduire par une symptomatologie d'abord subclinique puis clinique des troubles cognitifs.

1.6. L'avènement des antihypertenseurs et leurs effets

Le premier Comité national mixte sur la détection, l'évaluation et le traitement de l'hypertension artérielle (JNC) a reçu la commande en 1977 de «fournir des recommandations pratiques pour (1) identifier ce segment de la population totale souffrant d'hypertension artérielle (2)

déterminer ceux qui pourraient bénéficier d'un traitement antihypertenseur et (3) proposer un traitement thérapeutique approprié.» [351]. Le JNC comprenait des représentants de l'*American Academy of Family Physicians*, de l'*American College of Cardiology*, de l'*American College of Physicians*, de l'*American Heart Association*, des *Veterans Administration*, l'*American Medical Association*, la *National Kidney Foundation*, la *National Medical Association* et le *United States Public Health Service*) ou TASK Force I du *National High Blood Pressure Education Program*, au *National Heart, Lung, and Blood Institute*, aux États-Unis. Ses évaluations initiales sur l'hypertension artérielle se sont conclues par la recommandation de traiter pharmacologiquement tous les adultes ayant une PAD > 105 mmHg avec un objectif de PAD < 90 mmHg. À l'époque, l'accent était mis sur la PAD car il était considéré que «les preuves du traitement de la PAD n'étaient pas claires» [352].

Tout au long des rapports ultérieurs du JNC (JNC 2 - 1980, JNC 3 - 1984 et JNC 4 - 1988), la PAD a continué d'être au centre de la thérapie pharmacologique antihypertensive et des objectifs thérapeutiques. Même si les classifications JNC 3 et JNC 4 de l'hypertension artérielle reconnaissaient l'importance de la PAS, son seuil était fixé à > 160 mm Hg, et l'hypertension artérielle systolique isolée limite était fixée à 140-159 mm Hg. Ce n'est qu'en 1993, avec l'arrivée de la classification JNC 5, que l'accent a été mis sur la PAS, introduisant davantage l'importance des lésions des organes cibles et le contrôle des facteurs de risque modifiables. Jusque-là, l'objectif principal du traitement antihypertenseur était de réduire la prévalence des événements cardiovasculaires majeurs et la mortalité en tant que politiques de santé publique.

C'est au cours de ces efforts dans les années 1980 et au début des années 1990 que les premières études sur les avantages du traitement antihypertenseur sur la cognition sont devenues apparentes chez les patients atteints de démence multi-infarctus [353], post-AVC ou post-maladie coronarienne [354]. Néanmoins, alors que le fardeau des maladies cardiovasculaires augmentait au niveau de la population, le traitement antihypertenseur a continué à se concentrer sur la réduction de la prévalence des événements cardiovasculaires et vasculaires cérébraux majeurs.

Depuis les années 1990, des centaines d'essais cliniques randomisés ont confirmé les avantages d'utiliser des antihypertenseurs avec différents mécanismes d'action sur la prévention de la morbidité et de la mortalité. Par conséquent, l'objectif du traitement pharmacologique et des interventions cliniques était de prévenir les événements cardiovasculaires majeurs chez les

personnes à risque. Depuis la fin des années 1990, il existe de meilleurs programmes de dépistage dans la population, les personnes hypertendues sont mieux identifiées et le traitement pharmacologique a conduit à une réduction des taux de morbidité et de mortalité. Cependant, un certain nombre d'études ont indiqué la prévalence de l'hypertension artérielle chez les patients atteints de démence [355-357], et d'autres à la présence d'hyperintensités profondes de la matière blanche ou d'hyperintensité périventriculaire chez les patients atteints de démence multi-infarctus [358].

Ces résultats étaient conformes à l'émergence de grands essais populationnels qui commençaient à explorer les liens entre l'hypertension artérielle et les AVC en tant que proxy pour comprendre comment les facteurs de risque cardiovasculaire étaient associés à la démence vasculaire plus tard dans la vie. Ce fut le cas de *l'European Trial on Systolic Hypertension in the Elderly* (SYST-EUR) [359] et de la *Framingham Heart Study* [360]. SYST-EUR a examiné 4695 personnes âgées souffrant d'hypertension artérielle systolique isolée et a constaté que la nitrendipine (dihydropyridine, une classe d'antagonistes du calcium) 10-40 mg par jour était capable de réduire tous les AVC mortels et non mortels après un suivi médian de 2 ans.

La *Framingham Heart Study* a été l'une des premières études de grandes cohortes cardiovasculaires à émettre l'hypothèse et à démontrer que la PA est inversement corrélée au fonctionnement cognitif chez les personnes hypertendues non traitées. Les auteurs de cette étude ont examiné 1702 adultes d'âge moyen et personnes âgées de 55 à 88 ans pour leur PA au cours de la période 1956-1964 (où le traitement antihypertenseur n'était pas de routine) et leur état neuropsychologique entre 1976 et 1978. Un sous-ensemble de participants n'a pas reçu de médicaments antihypertenseurs pendant la période de collecte de la PA (n=1485), et parmi ceux-ci, 1038 participants n'ont reçu aucun type de médicament antihypertenseur pendant toute la période examinée [360]. Depuis ces études clés dans les années 1990, plusieurs grandes études épidémiologiques ont constamment observé que l'hypertension artérielle à mi-vie est associée à un risque accru de démence plus tard dans la vie, comme le rapportent Walker et al. (2019) [320] et Livingston et al. (2020) [98]. Le rapport de la *Lancet Commission 2020* sur la démence suggère que l'utilisation d'un traitement pharmacologique pour l'hypertension artérielle est le «seul médicament

préventif efficace pour la démence» et encourage un objectif de PAS de 130 mm Hg ou moins à partir d'environ 40 ans [98].

1.6.1 Diurétiques

Tout au long de l'histoire et depuis l'antiquité, différentes procédures médicales ont identifié les problèmes associés à la rétention d'eau avec l'intention de la traiter en stimulant la diurèse ou la libération de fluides par l'urine. Depuis les années 1960, les traitements antihypertenseurs pharmacologiques ont inclus un diurétique dans les schémas thérapeutiques efficaces à deux médicaments [361]. Au début des années 2000, l'étude ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) a démontré les avantages des apparentés aux diurétiques thiazidiques comme traitement initial dans une cohorte multiethnique de patients hypertendus [362]. Parmi les diurétiques utilisés pour traiter l'hypertension artérielle, en dehors des apparentés aux diurétiques thiazidiques, il existe des diurétiques thiazidique, les diurétiques de l'anse de Henle et les diurétiques épargneurs de potassium. Les diurétiques sont divisés par leur mécanisme d'action qui empêche la réabsorption de liquide et d'électrolytes dans des endroits distincts du néphron. Les diurétiques de l'anse de Henle (e.g. furosémide) ont un effet actif dans la section proximale du tube contourné distal, les diurétiques apparentés aux thiazidiques (e.g. chlorthalidone) et les thiazidique (p. ex. hydrochlorothiazide) agissent dans le tube contourné distal tardif, et les diurétiques épargneurs de potassium agissent au niveau du tube collecteur. Les diurétiques épargneurs de potassium peuvent également être subdivisés par leur mécanisme d'action, à savoir les antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes (e.g. la spironolactone) et les inhibiteurs du canal sodique épithélial (e.g. l'amiloride) [361, 363].

1.6.2 Bloqueurs de canaux calciques

Les premiers bloqueurs des canaux calciques ou antagonistes des canaux calciques identifiés en 1964 par Albrecht Fleckenstein étaient le vérapamil et la prénylamine [364]. Leur action réduit l'utilisation calcique de phosphate de haute énergie et a un effet inotrope négatif (réduction de la force contractile et des besoins en oxygène du myocarde) en inhibant le flux de calcium extracellulaire à travers une sous-unité α_1c des canaux de type L voltage-dépendante spécifique au calcium sur la paroi cellulaire [365, 366]. Sans leur action, la surcharge calcique intracellulaire entraîne

un effet nécrosant du myocarde [364]. En interférant sur l'absorption du calcium dans le myocarde, les antagonistes des canaux calciques empêchent la nécrosation des tissus. Cela leur permet de réguler le tonus vasculaire dans les artères en empêchant le couplage excitation-contraction du muscle lisse vasculaire favorisant ainsi la vasodilatation et la diminution de la PA [366].

Les antagonistes des canaux calciques peuvent être divisés en dihydropyridines (dérivées de la molécule de 1,4 -dihydropyridine) et en non-dihydropyridines (dérivées d'autres composés comme la phénylalkylamine, la benzothiazépine, etc.). Les dihydropyridines (amlodipine, nifédipine, nilvadipine, etc.) sont les plus nombreuses et les plus utilisées en raison de leur efficacité à réduire les résistances vasculaires systémiques et la PA [366]. Les non-dihydropyridines sont principalement classées en phénylalkylamines (sélectives pour le myocarde en raison de leurs propriétés d'inversion du vasospasme coronaire, par exemple le vérapamil et la fendiline) et les benzothiazépines (qui ont un effet myocardique intermédiaire et des propriétés de réduction de la PA, par exemple le diltiazem) [367].

1.6.3 Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Depuis la découverte de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) par Leonard T. Skeggs et Norman Shumway en 1956, une série de découvertes a conduit au développement du captopril, le premier inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (iECA) oralement actif en 1975 [368]. Les iECAs bloquent le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) dont la fonction est de maintenir la PA, l'équilibre électrolytique et hydrique [369].

Physiologiquement, des changements barométriques au niveau du sinus carotidien ou une diminution de la perfusion de l'appareil juxtaglomérulaire dans la macula densa du rein déclencheront une libération de rénine qui clivera l'angiotensinogène de synthèse hépatique -2 -globuline avec les résultats sous-produit connus comme l'angiotensine I (décapeptide) [370]. Une enzyme connue sous le nom d'ECA trouvée dans les cellules endothéliales du poumon et les capillaires rénaux est responsable du clivage supplémentaire de l'angiotensine I en un octapeptide connu sous le nom d'angiotensine II [369, 370]. Cet octapeptide se lie aux cellules mésangiales intraglomérulaires dans les capillaires glomérulaires du corpuscule rénal, déclenchant une vasoconstriction à travers les vaisseaux sanguins et déclenchant en outre la libération d'aldostérone par le cortex surrénalien [370].

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine bloquent le clivage de l'angiotensine I par l'ECA, et sa transformation en angiotensine II l'emporte donc efficacement sur ses effets systémiques. L'action des iECAs diminue le débit cardiaque, réduit la résistance artériolaire, augmente la capacité veineuse et contribue à la natriurèse [369]. Les iECAs peuvent être classés selon la structure moléculaire du site de liaison enzymatique de l'ECA. Les trois sites sont sulfhydryle, carboxyle et phosphinyle. Les premiers décrits en 1956 étaient les agents contenant du sulfhydryle (e.g. le captopril) [368], plus tard sont venus le groupe le plus nombreux, c.-à-d. les agents contenant du dicarboxylate (e.g. l'énalapril, le ramipril, le lisinopril, perindopril, etc.), et finalement l'agent contenant du phosphonate, le fosinopril. Bien que leurs propriétés soient relativement similaires, leurs profils pharmacocinétiques et d'innocuité varient en fonction de leur groupe fonctionnel [369, 371]. La lipophilie, qui est la capacité du composé à se dissoudre dans les graisses et les huiles, permet une meilleure pénétration des membranes biologiques [369].

En général, les agents contenant des phosphonates comme le fosinopril ont la plus grande lipophilie tandis que certains agents contenant des carboxyles comme le lisinopril ont la plus faible. Cependant, certains agents contenant des groupes carboxyle ont une lipophilie modérée comme l'énalapril ou le quinapril [369]. En termes d'effets indésirables, alors que l'effet secondaire le plus courant est le développement d'une toux persistante, en particulier chez les femmes, les effets indésirables les plus graves sont associés aux agents contenant du sulfhydryle qui ont le plus grand nombre d'événements indésirables signalés comme la neutropénie, le syndrome néphrotique, et des éruptions cutanées. Enfin, les rapports vallée/pic varient aussi considérablement entre les différents groupes [372], certains comme le quinapril ou le moexipril n'atteignant pas 50 % en moyenne de rapport vallée/pic, l'énalapril atteint une moyenne de 50 % de rapport vallée/pic, et seul le perindopril [373], fosinopril, le ramipril et le trandolapril atteignent un rapport minimum supérieur à 50 % de rapport vallée/pic [372].

1.6.4 Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA), également connus sous le nom d'antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II de type 1, sont une autre classe d'antihypertenseurs qui agit en antagonisant le SRAA [374]. Le premier ARA était le losartan, découvert et breveté par des

scientifiques de DuPont Pharmaceuticals en mars 1986, puis a reçu l'approbation de la FDA américaine en 1995 [375]. Les ARA interagissent à des niveaux différents du SRAA par rapport aux iECAs, s'opposant sélectivement aux récepteurs AT₁. Ces récepteurs sont le site d'activation de l'angiotensine II et se trouvent dans toutes les cellules musculaires lisses vasculaires, ainsi que dans les cellules corticales de la glande surrénale et les synapses nerveuses adrénérgiques [374].

Physiologiquement, l'activation d'AT₁ entraîne une vasoconstriction, une augmentation de la sécrétion de vasopressine (un nonapeptide synthétisé par l'hypothalamus qui est libéré en réponse à l'hypovolémie ou aux états hyperosmolaires et stimule la réabsorption d'eau dans les reins), et une augmentation de la sécrétion d'aldostérone, tous dans le but d'augmenter la PA [374]. En s'opposant aux récepteurs AT₁, les ARA produisent les effets inverses conduisant à une réduction de la PA systémique. Les profils cliniques des ARA ne diffèrent pas substantiellement, mais ils présentent une variabilité en ce qui concerne leurs propriétés pharmacocinétiques [376]. Par exemple, le losartan (le plus ancien) à 200 mg en dose unique a atteint un rapport vallée/pic de 54,14 %, tandis que le losartan 100 mg BID a atteint un rapport vallée/pic de 77,8 % [377]. Les ARA plus récents comme le candésartan en dose unique de 8 ou 16 mg ont effectivement atteint un rapport du vallée/pic de près de 1,0 [378].

1.6.5 Bêta-bloquants

Les bêtabloquants ont été intégrés avec succès dans le traitement des maladies cardiovasculaires (angine de poitrine, fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque congestive, etc.) ainsi que d'autres affections (glaucome, tremblement essentiel, phéochromocytome, etc.) [379], depuis leur première synthèse par James W. Black en 1964 [380]. En particulier, le propranolol a révolutionné la prise en charge de l'angine de poitrine, car il réduit les besoins en oxygène du cœur à différents niveaux d'effort [381]. Ceci est possible, car il bloque les effets des catécholamines (augmentation de la fréquence cardiaque, de la PAS, de la vitesse et de l'étendue de la contraction myocardique) en antagonisant les récepteurs β [382, 383].

Les bêtabloquants sont des antagonistes compétitifs des récepteurs β adrénérgiques [384]. Ces derniers correspondent au site récepteur de l'adrénaline et de la noradrénaline qui sont des catécholamines endogènes régulant le système nerveux sympathique [385]. Il existe trois types de récepteurs β : β_1 , exprimés dans le cœur (myocarde, nœud sinoauriculaire, nœud auriculo-

ventriculaire) [386], la paroi de la vessie, les reins (cellules juxtaglomérulaires), les glandes salivaires et le tissu adipeux; β_2 , exprimé dans le muscle lisse (tractus gastro-intestinal, bronches [387], muscle détrusor urinaire de la paroi vésicale, utérus, tractus séminal et les vaisseaux sanguins y compris les artères coronaires et hépatiques), les différentes cellules spécialisées au sein des îlots pancréatiques de Langerhans (alpha, bêta, delta, etc.) et terminal nerveux moteur [384]; et β_3 , exprimé dans les adipocytes blancs et bruns, et les cellules musculaires lisses de la vessie [388].

En tant que traitement de l'hypertension artérielle, les bêtabloquants peuvent être classés selon ses propriétés non sélectives affichant ainsi à la fois un antagonisme des récepteurs β_1 et β_2 comme c'est le cas du propranolol, du nadolol, du timolol, etc., ou s'ils ont des propriétés sélectives pour le β_1 comme c'est le cas de l'aténolol, du bisoprolol, du métoprolol, etc. [389]. Certains bêtabloquants non sélectifs peuvent également présenter des propriétés d'antagonisme des récepteurs α_1 . Les récepteurs α_1 -adrénergiques sont principalement situés dans le muscle lisse vasculaire et le tissu myocardique (en particulier dans leurs cellules effectrices postsynaptiques) [390], et lorsqu'ils sont activés par les catécholamines, ils génèrent une contraction du muscle lisse dans les vaisseaux sanguins. Des exemples de bêtabloquants ayant une activité α_1 -bloquante sont le bucindolol, le carvedilol et le labétalol [391]. De plus, certains bêtabloquants sélectifs ont en outre une activité sympathomimétique intrinsèque qui signifie qu'ils peuvent à la fois présenter des propriétés agonistes et antagonistes à un récepteur β en fonction de leur concentration et de celle de l'agent antagonisé [384]. Des exemples de bêtabloquants sélectifs ayant ces propriétés sont le pindolol, le penbutolol et l'oxprénolol [392].

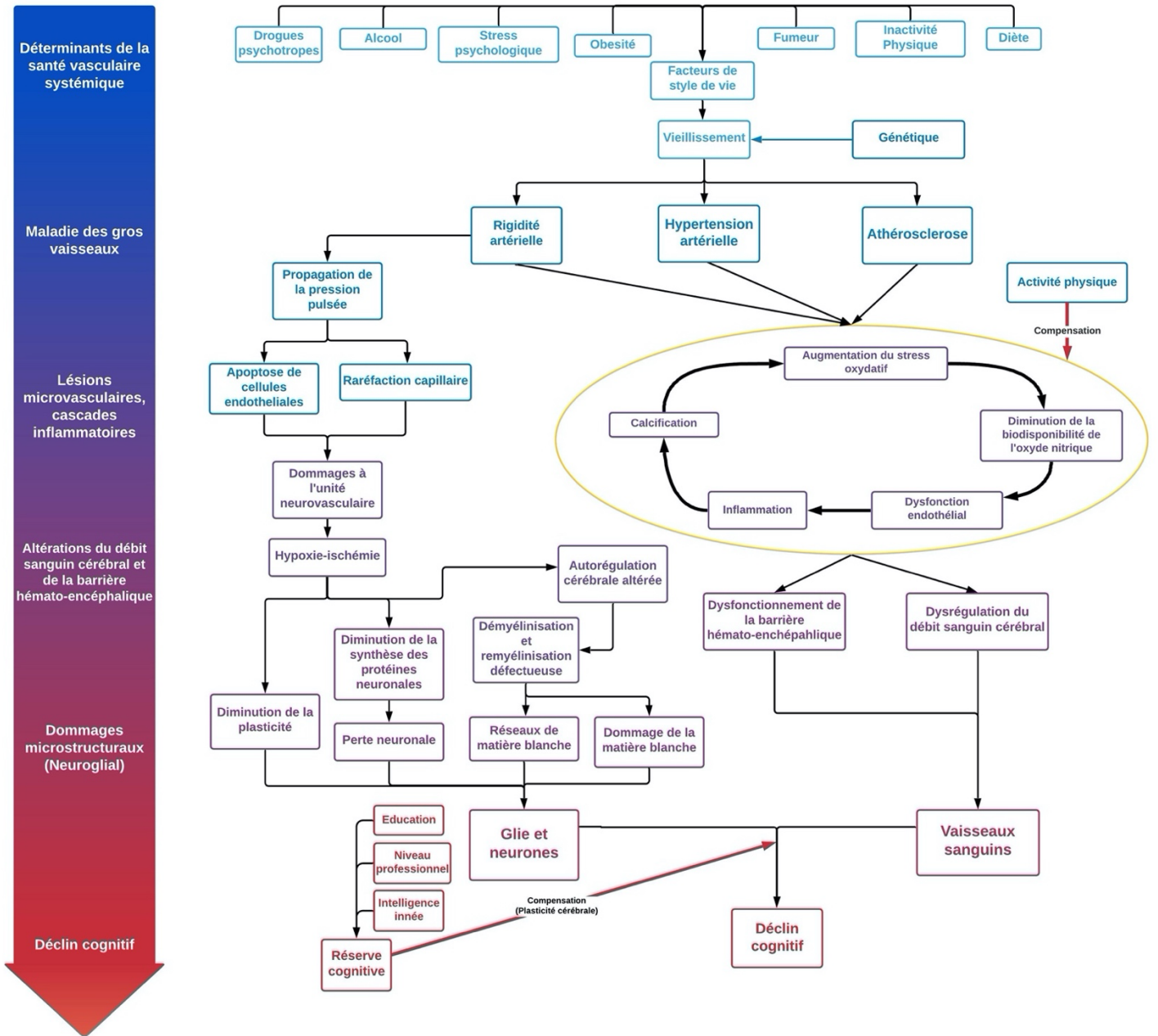


Figure 3. Schéma de la route du déclin cognitif : des déterminants de la santé systémique aux altérations de l'unité neurovasculaire.

OBJECTIFS GÉNÉRAUX DE LA THÈSE

La relation entre la santé vasculaire et les fonctions cognitives pendant la vieillesse a été largement explorée au cours des vingt dernières années. Néanmoins, si notre compréhension générale de cette relation s'est améliorée, elle a également ouvert la discussion sur de nouvelles pistes de questionnement et de recherche. Il existe des preuves considérables sur les effets négatifs de l'hypertension artérielle sur la cognition chez les personnes âgées et sur l'effet préventif du traitement pharmacologique de l'hypertension artérielle sur la survenue d'événements cardiovasculaires et vasculaires cérébraux. Cependant, les études précédentes n'ont pas fourni suffisamment d'informations sur les raisons pour lesquelles les patients traités pharmacologiquement pour l'hypertension artérielle ne fonctionnent pas aussi bien que leurs homologues normotendus dans les tâches cognitives. Pour répondre à cette question, il est impératif de comprendre que l'hypertension artérielle est un phénomène complexe qui inclut les oscillations de la PA liées à la variabilité circadienne. La littérature présente déjà des preuves que la VPA n'est pas nécessairement une cible du traitement pharmacologique. Alors que le traitement antihypertenseur pharmacologique réduit le risque d'événements cardiovasculaires, il pourrait ne pas contrôler les fluctuations de la PA au-dessus des valeurs limites; ce concept est connu comme charges de PA.

Ainsi, le chapitre II présente une première étude dont l'objectif est de comparer les performances cognitives d'individus normotendus âgés non traités pour la PA avec des patients âgés hypertendus traités et contrôlés pour la PA. L'hypothèse principale à l'étude est que les traitements antihypertenseurs ne préservent pas complètement les fonctions cognitives, au moins en partie parce qu'ils n'empêchent pas les charges d'hypertension artérielle. Par conséquent, on peut s'attendre à partir de cette prémisse à voir des associations négatives entre les charges de PA et les performances cognitives chez les hypertendus traités. Par ailleurs, des études antérieures ont également démontré qu'une hypertension artérielle soutenue est associée à des changements hétérogènes des fonctions cognitives plutôt qu'à un déclin uniforme. Des niveaux élevés de PA sont principalement associés à une diminution de performance dans les tâches des fonctions exécutives, principalement liées à la flexibilité cognitive. Ce phénomène relève la question à savoir si le seuil de PA doit être abaissé pour

protéger le cerveau des individus hypertendus et si le traitement antihypertenseur est approprié pour minimiser la VPA.

Le chapitre III présente le deuxième article de cette thèse, dont l'objectif est d'examiner les effets des MMPA sur le DSC et sur la cognition chez les aînés hypertendus traités et normotendus. Bien que les montées de PA matinales soient un bon prédicteur des futurs événements cardiovasculaires et vasculaires cérébraux, leur relation avec le DSC et la cognition n'est pas claire. Dans cette étude, nous examinons comment les altérations du DSC induites par les montées de PA matinales pourraient être le lien biologique avec les troubles cognitifs chez les personnes âgées. Dans le cadre de notre étude, nous explorons les implications cliniques d'une telle relation et proposons des orientations futures de cette ligne de recherche.

Le chapitre IV présente le troisième article de cette thèse, dont l'objectif est de comprendre le rôle du sexe et de la classe antihypertensive sur la cognition dans une cohorte longitudinale de personnes âgées vivant en communauté. Comme exploré dans les chapitres II et III, les personnes âgées traitées et contrôlées pour la PA n'atteignent pas toujours les mêmes niveaux de performance cognitive dans certains domaines cognitifs (c'est-à-dire la flexibilité cognitive, la mémoire de travail et la mémoire épisodique) par rapport à leurs homologues normotendus. Cette différence de performance cognitive pourrait être liée à la classe des antihypertenseurs ou à une combinaison d'entre eux, car ils interagissent avec différents domaines cognitifs. De plus, des rapports antérieurs dans la littérature suggèrent qu'il pourrait y avoir des différences entre les sexes associés à des effets bénéfiques sur la cognition à partir de classes ou de combinaisons spécifiques d'antihypertenseurs. Dans cet article, nous analysons la relation transversale et longitudinale entre les types d'antihypertenseurs en monothérapie ou en association avec la cognition globale, et le rôle que jouent les différences de sexe sur ces interactions.

Le chapitre V présente le quatrième article de cette thèse, qui étudie comment la relation entre l'activité physique et la cognition globale est affectée par les interactions entre l'âge et la rigidité artérielle. Les preuves soutiennent que le temps consacré à l'activité physique a des effets bénéfiques sur la cognition chez les personnes âgées. Néanmoins, il n'est pas certain que ces effets bénéfiques soient toujours présents à l'intersection de différents niveaux de rigidité artérielle et d'âge. Le temps d'activité physique seul pourrait ne pas être suffisant pour contrebalancer les effets délétères de la

rigidité artérielle et du vieillissement chez les personnes âgées. Il est important de comprendre les interactions sous-jacentes et les niveaux d'activité physique capables de fournir des effets bénéfiques sur la cognition.

Enfin, le chapitre VI développe sur les chapitres précédents à partir d'expériences dans la littérature et de mes propres expériences pour mieux comprendre le rôle des médicaments antihypertenseurs sur la cognition des personnes âgées. Le chapitre explore aussi comment l'interaction de l'hypertension artérielle avec d'autres facteurs vasculaires comme la rigidité artérielle pourrait conduire à des effets néfastes sur les structures cérébrales. Le rôle que joue le sexe dans cette dynamique sera aussi discuté. En outre, la discussion s'étend à la compréhension de la manière dont les interventions non pharmacologiques peuvent entraîner des avantages cognitifs à des niveaux spécifiques d'interactions entre l'âge et la rigidité artérielle et ce que cela signifie pour les futures interventions comportementales ciblant l'activité physique. La discussion se poursuit en comparant la méthodologie utilisée dans cette thèse par rapport aux publications précédentes, afin de déterminer les points forts et les limitations. Le chapitre explore aussi les effets de l'activité physique sur la vulnérabilité cérébrale et les avantages cardiovasculaires, dans le but de tracer la voie pour de futures études. Enfin, la thèse se termine en explorant les apports et les implications cliniques des principaux résultats.

CHAPITRE II

ARTICLE 1. DIURNAL BLOOD PRESSURE LOADS ARE ASSOCIATED WITH LOWER COGNITIVE PERFORMANCES IN CONTROLLED-HYPERTENSIVE ELDERLY INDIVIDUALS

Référence : Noriega de la Colina A, Wu R, Desjardins-Crépeau, Badji A, Lamarre-Cliche M, Doyon J, Bherer L, Girouard H. (2019). Diurnal blood pressure loads are associated with lower cognitive performances in controlled-hypertensive elderly individuals. *J Hypertens*. 2019 Nov;37(11):2168-2179. [doi: 10.1097/HJH.0000000000002155](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002155). PMID: 31429830.

Diurnal Blood Pressure Loads are associated with lower Cognitive Performances in controlled-Hypertensive Elderly

Adrián Noriega de la Colina^{a, b},

Rong Wu^c,

Laurence Desjardins-Crépeau^{a, d},

Atef Badji^{a, e},

Maxime Lamarre-Cliche^f,

Julien Doyon^g,

Louis Bherer^{a, d, h},

Hélène Girouard^{a, i}.

a. Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, Université de Montréal, Canada

b. Department of Biomedical Sciences, Université de Montréal, Canada

c. Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Université de Montréal, Canada

d. Institut de Cardiologie de Montréal, Canada

e. NeuroPoly Lab, École Polytechnique de Montréal, Canada

f. Institut de Recherches Cliniques de Montréal, Canada

g. McConnell Brain Imaging Centre, Montréal Neurological Institute and Hospital, McGill University, Canada

h. Department of Medicine, Université de Montréal, Canada

i. Department of Pharmacology and Physiology, Université de Montréal, Canada

2.1. Abstract

Introduction :

Hypertension in midlife adults is associated with cognitive decline later in life. In individuals treated for hypertension, blood pressure (BP) loads have been associated with end organ damages. This study examines whether BP load inversely correlates with performance in cognitive tasks in normotensive or controlled hypertensive (CHT) individuals.

Methods:

Participants between 60 and 75 years old were divided into normotensive participants who did not receive antihypertensive treatment (n = 49) and CHT patients (n = 28). They were evaluated for BP using ambulatory blood pressure monitoring and cognitive functions with tests assessing cognitive flexibility, working and episodic memory, and processing speed.

Results:

Analysis of covariance between normotensive and CHT participants revealed lower cognitive performances on immediate and delayed recall and total number of words of the Rey Auditory Verbal Learning Test ($P < 0.001$). Spearman's correlations between BP loads and cognitive performances revealed inverse associations between diurnal systolic (SBP) loads and performances on the Trail Making Test Part B (TMTB) ($P = 0.009$), the TMTB–TMT Part A ($P = 0.013$), the Switching Cost of the color-word interference test ($P = 0.020$) and the Digit-Symbol Substitution Score tests ($P = 0.018$) in CHT. Diurnal diastolic (DBP) loads were inversely correlated to the TMTB ($P = 0.014$) and TMTB–TMT Part A ($P = 0.006$). In normotensive subjects, diurnal SBP loads were associated with the delayed recall of the Rey Auditory Verbal Learning Test ($P = 0.031$) and to the three components of the digit span ($P < 0.05$).

Conclusion :

Diurnal BP loads are associated with lower cognitive performances in CHT individuals. These results suggest a lowering of target levels of diurnal BPs and/or its variability.

2.2. INTRODUCTION

Results from several epidemiological studies have revealed that hypertension in midlife adults is associated with cognitive decline and cognitive impairment in later life [1]. Although considerable evidence supports this association, most studies assessed cognitive performance in the elderly by comparing normotensive individuals to untreated hypertensive patients [2–5]. However, the positive impact of antihypertensive medications on the risk of cognitive decline and dementia has not yet reached scientific consensus beside their beneficial effect on stroke prevention. It is thus important to better understand the reasons behind the absence of a clear protective effect of antihypertensive treatments on cognition in these studies.

One possible factor is the inadequacy of the defined threshold for hypertension in the office vs. that monitored over 24 h. The recommendations for hypertension treatment were modified by the Eighth Joint National Committee (JNC8) of the American Medical Association in 2014 [6]. The latter proposed that, for older adults, treatment should lower SBP below the threshold of 140 and of 90 mmHg for DBP [6]. The 2017 Canadian Hypertension Education Program (CHEP) recommended the same threshold when using a non-automated office blood pressure (BP) device, whereas a mean SBP at least 135 mmHg or DBP at least 85 mmHg was thought to be too high when using automated home BP measures [7].

Nevertheless, in the early 2000s, longitudinal data from the Framingham Heart Study revealed that even individuals previously categorized as ‘normal’ and ‘high-normal’ levels of BP (i.e. 120–139/80–89 mmHg) had an elevated risk of developing cardiovascular diseases when compared with those with ‘normal/ideal’ BP levels (i.e. <120/80 mmHg) [5,8,9]. Over the past 15 years, increasing evidence indicates that targeting lower levels of SBP may reduce the risk of mortality in older nondiabetic patients with substantial cardiovascular disease risk [10–12]. The last report from the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) [13] supports the idea that patients at high risk of developing cardiovascular events without diabetes, would benefit from lowering SBP from less than 140 mmHg to less than 120 mmHg [13]. They demonstrated that this group experienced lower rates of fatal and nonfatal major cardiovascular events as well as death from any cause [13]. In this study, BP values were the results of three BP measurements during a visit to the office. A SPRINT [13] substudy, the SPRINT MIND [14], showed that 1 year following the same intensive antihypertensive

protocol, there was a significantly lower rate of Mild Cognitive Impairment in the intensive treatment group [14,15]. Their secondary outcome (the combined outcome of MCI and probable dementia) was significantly lower in the intensive vs. standard treatment group. One possibility is that a decrease in the pressure load calculated as the percentage of high BP values in function of time is responsible for the observed effects in the SPRINT study. To date, there is no data on the performance in cognitive tasks in function of BP load.

BP loads have been defined as the percentage of BP readings over a predetermined threshold. SBP loads have been correlated to target organ damage in hypertensive patients with nondiabetic chronic kidney disease [16,17]. The current study compares cognitive performances of elderly normotensive individuals not treated for BP with elderly hypertensive patients treated and controlled for BP. We argue that antihypertensive treatments might not completely preserve cognitive functions, at least in part because they do not prevent high BP loads. BP was monitored over 24 h since out-of-office BP monitoring is more precise than office BP monitoring [13,18–21]. In addition, the 24-h BP profile offers data about circadian variations in BP, and BP loads which may reveal relevant data not displayed during office BP measurements.

2.3. METHODS

Participants

Eighty-eight participants between 60 and 75 years old were enrolled in the study, with nine participants excluded because they did not satisfy the inclusion criteria: one because its blood tests showed elevated fasting glucose levels, two participants were excluded because of a mini-mental state examination (MMSE) score under 26 points, and six additional participants were excluded because their BP levels were within the malignant category (>180/110 mmHg). In addition, two participants voluntarily withdrew their consent for personal reasons. Table 1 summarizes participants' baseline characteristics. The 77 remaining participants were divided into two groups based upon the diagnosis of hypertension in the clinic: normotensive individuals not receiving an antihypertensive medication (n = 49) and those treated and controlled for hypertension (n = 28). Patients in the hypertensive group were under treatment plans determined by their physicians and their adjustments were independent of the current study (Fig. S1, <http://links.lww.com/HJH/B110>).

Participants were recruited from public advertisements (flyers) and a pool of participants from the Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal (CRIUGM). A telephone-based screening interview was used to assess the eligibility of each candidate. All the participants gave informed consent and the study was approved by the ethical review board of the CRIUGM and the Montréal Clinical Research Institute.

Participants underwent an exhaustive medical assessment conducted by a physician. Exclusion criteria for the current study encompassed patients with hypertension over 180/110 mmHg (i.e. in the malignancy range) or suffering of heart failure (level III–IV), myocardial infarction (in the previous 3 months), cardiac arrhythmia, rheumatic mitral valve disease, diabetes, liver failure, renal failure (creatinine clearance of less than 30 ml/min), stroke, non compensated thyroid disorder, respiratory problems (e.g. asthma, emphysema), neurologic disorders and a MMSE score below 26.

Experimental design

Participants were evaluated for 24-h ambulatory BP monitoring (ABPM) (Model 90207-3Q; Spacelabs Healthcare, Snoqualmie, WA, USA); blood glucose, triglycerides, sodium, potassium, calcium, plasma creatinine, thyroid function; and for cognitive functions using a battery of neuropsychological tests exploring executive functions (cognitive flexibility, working memory and inhibitory control), episodic memory and processing speed. BP loads were calculated following the 2017 CHEP recommendations (i.e. 24-h ABPM SBP of ≥ 130 mmHg or DBP of ≥ 80 mmHg, or a mean diurnal SBP of ≥ 135 mmHg and/or DBP of ≥ 85 mmHg) for BP when measured through ABPM. Global cognition was evaluated with the MMSE and the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) [22,23]. Specific cognitive functions such as processing speed, inhibitory control, cognitive flexibility, episodic memory, working memory, short-term memory and abstract reasoning were also tested. The color-word interference test (CWIT) was used in its four conditions: the first two (naming and reading) measure the participant's processing speed, the third condition measures the reaction time with regards to inhibitory control and the fourth one measures the reaction time with regards to cognitive flexibility (specifically task switching) [24,25]. The inhibition cost of the CWIT determines the effect of inhibition by isolating it from the naming and reading components [26]. The switching cost measures

the true effect of switching by isolating it from the reading and naming components [27]. Part A of Trail Making Test (TMTA) evaluates processing speed, whereas Part B (TMTB) measures cognitive flexibility (specifically task switching) [28,29]. TMTB–TMTA measures the cost of switching tasks by isolating the reaction time for the Part B [30,31]. The Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) is a useful tool to assess verbal learning and retrieval (episodic memory) [32–34]. The digit span has two parts, the first part (forward) assessing short-term memory, and the second one (backwards) testing working memory [35,36]. The similarities test examines abstract reasoning and the digit symbol substitution test (DSST) explores processing speed [37,38].

Statistical analyses

A cohort's characterization was done through independent t-tests between groups [normotensive vs. controlled hypertensive (CHT)] comparing the participants' age, sex, BMI, formal education, baseline values for SBP and DPB, and baseline values of biochemical blood parameters. To compare the mean values of cognitive tests between groups, we adjusted for covariates (i.e. sex, age, years of schooling, calcium and creatinine) through an analysis of covariance (ANCOVA). Normal Gaussian distribution of the data was verified by the Shapiro–Wilk test and homoscedasticity by a modified Levene Test [39]. Spearman correlation analyses were also carried out to assess the relationship between the percentage of high BP and performance in cognitive tests, adjusting for potential confounding variables such as sex, age, education, calcium and creatinine. The correction for multiple comparisons was performed with SPSS (IBM Corporation, Armonk, New York, USA) using the False Discovery Rate (FDR) procedure following Benjamini and Hochberg [40] among each cognitive test for both normotensive and CHT group and for each BP variable: percentages of 24-h SBP readings over 130 mmHg, of diurnal SBP readings over 135 mmHg, of nocturnal SBP readings over 120 mmHg, of 24-h DBP readings over 80 mmHg, of diurnal DBP readings over 85 mmHg and of nocturnal DBP readings over 70 mmHg. The upper bound on the number of expected FDR for each BP measure was set to 0.05. As the p value thresholds under the Benjamini–Hochberg procedure does not only depend on the number of tests (as with Bonferroni), but also on the calculated p value for each test (all p values are ranked and then assigned a specific correction factor), we decided, for the sake of clarity, to show original (non adjusted) P values in the article, and only highlight the ones

that were significant after correction as was done by Badji et al. [41]. However, the critical adjusted P value for each case is shown in the figure legend. The study used the data analysis software IBM SPSS Statistics v.24.0.0 developed by the IBM Corporation, and the bound on the number of expected FDR for each BP measure was set to 0.05.

2.4. RESULTS

Participants' general characteristics

Participant's descriptive characteristics (Table 1) revealed differences in 'years of schooling' between the two groups, with controlled-hypertensive patients (mean = 17.18 years) being more educated than normotensive volunteers (mean = 15.80 years) ($P = 0.045$). Mean BP parameters were as well compared between groups after controlling for sex, age, years of schooling, calcium and creatinine, displaying significant differences as expected for the mean conventional office BP values (SBP, $P = 0.003$), the percentage of SBP more than 130 mmHg in 24 h ($P < 0.001$), the percentage of diurnal SBP over 135 mmHg ($\%DaySBP > 135$) ($P = 0.001$) and the percentage of nocturnal SBP over 120 mmHg ($\%NightSBP > 120$) ($P = 0.005$).

The population's distribution is illustrated in Fig. S2, <http://links.lww.com/HJH/B110>. It shows that 32.6% (16/49 participants) of normotensive participants do not have values of SBP or DBP over the threshold at any point during the 24-h evaluation. By contrast, in CHT patients, 89.28% or 25/28 participants trespassed either the diurnal or the nocturnal SBP threshold. For example, 42.85% (12/28 participants) of controlled-hypertensive patients trespassed the four (diurnal and nocturnal SBP and DBP) BP thresholds, and 17.85% (5/28 participants) trespassed three BP thresholds. However, only 14.2% (7/49 participants) of the normotensive group trespassed the four thresholds and 59.18% (29/49 participants) of them trespassed either the nocturnal or the diurnal SBP threshold.

Medication in the controlled-hypertensive group

Medication taken by patients in the treated-hypertensive group was divided in angiotensin II receptor blockers (ARBs) (26%), ARBs in combination with thiazides and a third drug (26%), ARBs in combination only with thiazides (22%) calcium channel blockers (CCBs) (11%), beta blockers (7%), angiotensin converting enzyme inhibitor (4%) and thiazides (4%). A summary of the medication taken

by patients in the controlled-hypertensive group can be seen in the Supplemental material (Fig. S1, <http://links.lww.com/HJH/B110>).

Lower cognitive performances in treated hypertensive patients compared with normotensive individuals

ANCOVAs (controlling for sex, age, years of schooling, creatinine and calcium) (Table 2), between normotensive and CHT participants revealed differences in performance on three components of the RAVLT, them being the total number of words in the five trials ($P = 0.008$), the immediate recall ($P < 0.001$) and the delayed recall ($P < 0.001$). Differences in performance between groups were also revealed (when not controlling for covariates) on two components of the CWIT: The reading component ($P = 0.007$) and the cost of inhibition ($P = 0.032$). When adjusting for covariates (sex, age, years of schooling, creatinine and calcium), these values changed to ($P = 0.075$) and ($P = 0.054$) for CWIT-reading ($P = 0.075$) and CWIT-cost of inhibition ($P = 0.054$), respectively, thus becoming not statistically significant. CHT participants performed in all cases worse than their normotensive counterparts.

Correlations between blood pressure loads and cognitive variables

Further analyses using Spearman's rho partial correlations adjusted for covariates (sex, age, years of schooling, creatinine and calcium), revealed significant correlations in the CHT group ($P < 0.05$) between the %DaySBP > 135 and four cognitive variables: first, the TMTB [$r(28) = +0.556$, $P = 0.009$, two-tailed]; second, the difference between the two components of the TMT (TMTB–TMTA) [$r(28) = +0.534$, $P = 0.013$, two-tailed]; third, the 'cost of switching' condition of the CWIT [$r(28) = +0.514$, $P = 0.020$, two-tailed]; and fourth, digit symbol substitution score (DSST) [$r(28) = -0.510$, $P = 0.018$] (Fig. 1; Table 3; Table S1). The same analysis using the normotensive group revealed significant correlations between the %DaySBP > 135 and four cognitive variables: first, Forward Digit Span Score [$r(49) = +0.367$, $P = 0.036$, two-tailed]; second, Backwards Digit Span Score [$r(49) = +0.411$, $P = 0.017$, two-tailed]; third, Digital Span Total Score [$r(49) = +0.411$, $P = 0.018$, two-tailed]; and fourth, RAVLT Delayed Recall [$r(49) = -0.383$, $P = 0.031$, two-tailed].

Similarly, we evaluated the relationship between the %NightSBP > 120 and cognitive variables, with results revealing no significant correlations for either group (Fig. 2; Table 3; Table S1). Consequently, we examined the relation between the percentage of 24-h SBP readings over 130 mmHg (%24 hSBP > 130) and cognitive variables, with findings displaying three significant correlations in the controlled-hypertension group: first, TMTB [$r(28) = +0.451$, $P = 0.040$, two-tailed]; second, TMTB-TMTA [$r(28) = +0.438$, $P = 0.047$, two-tailed]; and third, DSST [$r(28) = -0.432$, $P = 0.050$, two-tailed] (Fig. 3; Table 3; Table S1). In the normotensive group, the %24 hSBP > 130 was associated with the RAVLT Delayed Recall [$r(49) = -0.426$, $P = 0.015$, two-tailed].

The percentage of diurnal DBP readings over 85 mmHg were also associated with cognitive variables in the controlled-hypertensive group: first, TMTB [$r(28) = +0.538$, $P = 0.014$, two-tailed] and second, TMTB-TMTA [$r(28) = +0.588$, $P < 0.006$, two-tailed] (Fig. 4; Table 4; Table S2). No association was observed in the normotensive group. The percentage of nocturnal DBP readings over 70 mmHg and the percentage of 24-h DBP readings over 80 mmHg revealed no association with either group (Fig. 5; Table 4; Table S2) (Fig. 6; Table 4; Table S2).

2.5. DISCUSSION

We investigated the relationship between BP loads and cognitive performance in a cohort of healthy normotensive and treated hypertensive patients. Our findings support the hypothesis that treated and CHT individuals are less performant to cognitive tests than normotensive ones. Furthermore, we found close associations between BP loads and lower cognitive performances for cognitive tasks evaluating cognitive flexibility, working memory and processing speed.

When CHT individuals were compared with the normotensive ones, they showed a lower performance on three components of the RAVLT assessing verbal episodic memory. This is consistent with previous findings [42,50]. However, we also expected to find differences in performance in tests assessing executive functions and episodic memory in treated hypertensive participants compared with their normotensive counterpart as reported in other cross-sectional studies [43,44]. Vicario et al. [43] compared the cognitive performance of normotensive vs. treated-hypertensive individuals (one group of both controlled and uncontrolled) in task switching (cognitive

flexibility which is an executive function) and episodic memory tests, showing significant differences in both cognitive domains. Significantly, dividing more specifically the hypertensive group into well controlled and poorly uncontrolled hypertensive patients which all received antihypertensive medication for at least 6 months, Spinelli et al.[44] showed that the poorly controlled individuals performed worse in tests evaluating attention and executive function such as the number of errors of the CWIT test and global cognition (MMSE). Lower verbal episodic memory had been suggested to be the consequence of periods of brain hypoperfusion induced by antihypertensive treatments. Indeed, Glodzik et al.[45] reported a decline in verbal episodic memory in treated-hypertensive patients and suggested that this decline is related to a longitudinal decrease in mean arterial BP (MAP). They propose that sustained low values of MAP lead to hippocampal hypoperfusion and its subsequent atrophy could be the cause of a verbal episodic memory decline. However, in a longitudinal study, Kohler et al. [46] showed that for participants with controlled hypertension, executive functions declined faster relative to those without hypertension. The same study demonstrated that, in individuals with incident hypertension, memory and processing speed but not executive functions decline faster compared with normotensive controls [46]. These studies clearly underscore the need for further studies to demystify the relative contribution of treatment regimen, evolution of BP with age and duration of hypertension on specific cognitive functions.

BP loads have been reported to be a clinically useful parameter complementing ABPM [47–49], because it accounts for fluctuations in BP levels above ABPM cutoff values, which occur in all individuals regardless of the presence of a hypertension diagnosis. Nevertheless, larger studies like the SPRINT trial, which follows participants by measuring office BP [15], did not include ABPM or BP loads. We hypothesized that the BP load is associated with lower cognitive performance because episodes of high BP may damage small cerebral blood vessels [49]. In the current study, negative correlations were observed in the CHT group between the diurnal SBP load (>135 mmHg), the 24-h SBP load (>130 mmHg), and performances to tests evaluating task-switching (cognitive flexibility), working memory and processing speed. However, by simply comparing cognitive performances between hypertensive and normotensive individuals we observed significant differences in the tests evaluating verbal episodic memory. When we incorporate the effect of BP through correlations between cognitive performance and BP loads, we obtain associations mainly with cognitive flexibility

tasks. Fitri et al. [50] explained that executive functions may be selectively impaired due to ischemic damage in small vessels of the frontal–subcortical regions as a consequence of hypertension and other cardiovascular risk factors. The question remains whether this damage occurred while the participants were undiagnosed (i.e. without proper antihypertensive treatment) only and stopped to evolve once hypertension was controlled; or if despite antihypertensive treatment and controlled hypertension, these differences continued to increase.

In our study, while there were worse performances in the CHT group in episodic memory tasks, it was the normotensive group which presented inverse correlations between SBP loads and performances to both working and episodic memory. These results are compatible with those of Chen et al. [51], who showed the adverse cognitive effects, particularly on memory, begin at the prehypertensive BP levels. In addition, the effect of antihypertensive medication in reducing BP variability may remove the association between BP and some cognitive functions, while this effect will remain in normotensive individuals [52].

Results from the SPRINT trial [13] and SPRINT Mind [14,15], proposed to decrease the threshold for treatment (currently at 140 mmHg for SBP – JNC8) [6], as the prehypertension category (120–139 mmHg, JNC7) [53] or high-normal category (130–139 mmHg, European Society of Cardiology/European Society of Hypertension 2018) [54] might be loopholes in the therapeutic approach. We agree that guidelines suggest the use of lifestyle modification in this category, which works in engaged patients, but a large portion of individuals with prehypertension do not achieve these changes in lifestyle and therefore remain largely untreated before arriving to a Stage 1 Hypertension and receiving antihypertensive medication. This window of time might be the clue through which differences in cognitive performance between them and their normotensive counterparts begin. The latest update of the SPRINT Trial [13] already demonstrated the benefits of lowering the BP treatment threshold to 120 mmHg therefore reducing the number of fatal and nonfatal cardiovascular events.

We pose the question of whether we need to reassess the role played by the antihypertension medication used to treat these patients. Our treated-hypertensive group was undergoing treatment using mainly a combination of ARBs and thiazides which have been reported to help with adherence to treatment [55]. This combination has also been reported to reduce the risk of major cardiovascular

events like stroke and heart failure [56]. Although their benefits are significant and they prevent major cardiovascular events, evidence suggests that ARBs are not as effective as CCBs in reducing BP variability (especially when targeting maximum BP levels) [57]. Therefore, while these antihypertensive treatments might have an effect in preventing major strokes, are they effective in preventing the consequences of increased BP variability?

Limitations

This is a cross-sectional study and we cannot assess longitudinal changes in BP or cognitive performance. Therefore, there will be great benefit in examining these variables in a longitudinal trial to better understand the cause of cognitive decline in hypertensive patients. The other limitation is the small sample size which does not allow a comparison between the effects of different medications. Although covariates like age, sex, years of schooling, calcium and creatinine were considered in data analysis, others like uric acid were not included as this information was not gathered from blood samples. It could have been relevant to control for this parameter as Cicero et al.[58] reported a positive association between circulating levels of uric acid and cognitive dysfunction in pharmacologically untreated elderly individuals.

In conclusion, the results of this study suggest that treated and CHT are still performing worse in cognitive tasks compared with their normotensive counterparts, particularly in episodic memory tasks. In CHT patients, higher diurnal BP loads are associated with poorer cognitive performances, reinforcing the recommendation of the SPRINT Trial to decrease the BP threshold to protect the brain of hypertensive individuals. However, targeting antihypertensive therapies that controls BP variability more efficiently might be another avenue.

2.6. ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank Dr Pierre Larochelle and nurses Martine Gauthier and Hélène L'Archev  que from the Montréal Clinical Research Institute for their help with data acquisition, Dr Christine Gagnon from the Montréal Heart Institute for her help with the Neuropsychological Tests, Diane Vallerand from the Laboratory of Cerebrovascular Pharmacology at the Université de Montréal for her help with blood analysis. Marie-Christine Robitaille-Grou is acknowledged for help with statistics.

2.7. SOURCES OF FUNDING

H.G. was the holder of a new investigator award from the Fonds de Recherche du Québec-Santé (FRSQ) and the Heart and Stroke Foundation of Canada (HSFC). A.N.C. was supported by Doctoral Fellowships from the Société Québécoise d'Hypertension Artérielle (SQHA) and the CRIUGM, and Excellence Scholarship from the Department of Biomedical Sciences of the Université de Montréal. A.B. was supported by a TransMedTech excellence scholarship.

The study was supported by the Canadian Institutes of Health Research (CIHR), the Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal (CRIUGM) and the Québec Bio-Imaging Network (QBIN).

2.8. CONFLICTS OF INTEREST

There are no conflicts of interest.

2.9. REFERENCES

1. Richmond R, Law J, Kay-Lambkin F: **Higher blood pressure associated with higher cognition and functionality among centenarians in Australia.** *Am J Hypertens* 2011, **24**:299-303.
2. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, Target R, Levy BI: **Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies.** *Hypertension* 1995, **26**:485-490.
3. Desjardins-Crépeau L, Bherer L: *Hypertension and the Brain as an End-Organ Target.* Springer International Publishing; 2016.
4. Wysocki M, Luo X, Schmeidler J, Dahlman K, Lesser GT, Grossman H, Haroutunian V, Beeri MS: **Hypertension is associated with cognitive decline in elderly people at high risk for dementia.** *Am J Geriatr Psychiatry* 2012, **20**:179-187.
5. Harrington F, Saxby BK, McKeith IG, Wesnes K, Ford GA: **Cognitive performance in hypertensive and normotensive older subjects.** *Hypertension* 2000, **36**:1079-1082.
6. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Ogedegbe O, et al: **2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8).** *JAMA* 2014, **311**:507-520.
7. Leung AA, Daskalopoulou SS, Dasgupta K, McBrien K, Butalia S, Zarnke KB, Nerenberg K, Harris KC, Nakhla M, Cloutier L, et al: **Hypertension Canada's 2017 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults.** *Can J Cardiol* 2017, **33**:557-576.
8. Cox J, O'Malley K, Atkins N, O'Brien E: **A comparison of the twenty-four-hour blood pressure profile in normotensive and hypertensive subjects.** *J Hypertens Suppl* 1991, **9**:S3-6.

9. Hudak EM, Edwards JD, Athilingam P, McEvoy CL: **A Comparison of Cognitive and Everyday Functional Performance among Older Adults With and Without Hypertension.** *Clin Gerontol* 2013, **36**:113-131.
10. Brunstrom M, Carlberg B: **Association of Blood Pressure Lowering With Mortality and Cardiovascular Disease Across Blood Pressure Levels: A Systematic Review and Meta-analysis.** *JAMA Intern Med* 2018, **178**:28-36.
11. Bundy JD, Li C, Stuchlik P, Bu X, Kelly TN, Mills KT, He H, Chen J, Whelton PK, He J: **Systolic Blood Pressure Reduction and Risk of Cardiovascular Disease and Mortality: A Systematic Review and Network Meta-analysis.** *JAMA Cardiol* 2017, **2**:775-781.
12. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S: **Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group.** *Lancet* 1998, **351**:1755-1762.
13. Sprint Research Group, Wright JT, Jr., Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, et al : **A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control.** *N Engl J Med* 2015, **373**:2103-2116.
14. Nasrallah I: **Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) MIND Trial Finds Lower Risk of MCI and Dementia With Lower BP.** *ACC News* 2018.
15. SprintMind/SPRINT Research Group, Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, Bryan RN, Chelune G, Cheung AK, Cleveland ML, Coker LH, Crowe MG, et al : **Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: A Randomized Clinical Trial.** *JAMA* 2019.
16. Li Y, Deng Q, Li H, Ma X, Zhang J, Peng H, Wang C, Lou T: **Prognostic value of nighttime blood pressure load in Chinese patients with nondialysis chronic kidney disease.** *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2017, **19**:890-898.
17. Mule G, Nardi E, Andronico G, Cottone S, Raspanti F, Piazza G, Volpe V, Ferrara D, Cerasola G: **Relationships between 24 h blood pressure load and target organ damage in patients with mild-to-moderate essential hypertension.** *Blood Press Monit* 2001, **6**:115-123.
18. Franklin SS, Wong ND : **Hypertension and cardiovascular disease: contributions of the framingham heart study.** *Glob Heart* 2013, **8**:49-57.
19. Kannel WB, Wolf PA : **Framingham Study insights on the hazards of elevated blood pressure.** *JAMA* 2008, **300**:2545-2547.
20. Cohen DL, Townsend RR : **Which Patients Does the SPRINT Study Not Apply To and What Are the Appropriate Blood Pressure Goals in These Populations?** *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2016, **18**:477-478.
21. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, Chalmers J, Rodgers A, Rahimi K: **Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis.** *Lancet* 2016, **387**:957-967.
22. Gluhm S, Goldstein J, Loc K, Colt A, Liew CV, Corey-Bloom J: **Cognitive performance on the mini-mental state examination and the montreal cognitive assessment across the healthy adult lifespan.** *Cogn Behav Neurol* 2013, **26**:1-5.
23. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H : **The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment.** *J Am Geriatr Soc* 2005, **53**:695-699.

24. Homack S, Lee D, Riccio CA: **Test review: Delis-Kaplan executive function system.** *J Clin Exp Neuropsychol* 2005, **27**:599-609.
25. Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, Holdnack J: **Reliability and validity of the Delis-Kaplan Executive Function System: an update.** *J Int Neuropsychol Soc* 2004, **10**:301-303.
26. Schilling CJ, Storm BC, Anderson MC : **Examining the costs and benefits of inhibition in memory retrieval.** *Cognition* 2014, **133**:358-370.
27. Wylie G, Allport A: **Task switching and the measurement of "switch costs".** *Psychol Res* 2000, **63**:212-233.
28. Bowie CR, Harvey PD : **Administration and interpretation of the Trail Making Test.** *Nat Protoc* 2006, **1**:2277-2281.
29. Corrigan JD, Hinkeldey NS: **Relationships between parts A and B of the Trail Making Test.** *J Clin Psychol* 1987, **43**:402-409.
30. Arbuthnott K, Frank J: **Executive control in set switching: residual switch cost and task-set inhibition.** *Can J Exp Psychol* 2000, **54**:33-41.
31. Arbuthnott K, Frank J: **Trail making test, part B as a measure of executive control: validation using a set-switching paradigm.** *J Clin Exp Neuropsychol* 2000, **22**:518-528.
32. Stallings G, Boake C, Sherer M: **Comparison of the California Verbal Learning Test and the Rey Auditory Verbal Learning Test in head-injured patients.** *J Clin Exp Neuropsychol* 1995, **17**:706-712.
33. A R : *L'examen clinique en psychologie.* Paris : Presses Universitaires de France; 1964.
34. Lezak M. D. HDB, Loring D. W. : *Neuropsychological assessment* 4th edn. New York, NY : Oxford University Press; 2004.
35. Ryan JJ, Sattler JM, Lopez SJ: **Age effects on Wechsler Adult Intelligence Scale-III subtests.** *Arch Clin Neuropsychol* 2000, **15**:311-317.
36. Axelrod BN, Ryan JJ: **Prorating Wechsler Adult Intelligence Scale-III summary scores.** *J Clin Psychol* 2000, **56**:807-811.
37. D. W: *Adult Intelligence Scale-revised.* New York : Psychological Corporation; 1981.
38. Matarazzo JD, Herman DO: **Base rate data for the WAIS-R: test-retest stability and VIQ-PIQ differences.** *J Clin Neuropsychol* 1984, **6**:351-366.
39. Dupuy O, Bosquet L, Fraser SA, Labelle V, Bherer L : **Higher cardiovascular fitness level is associated to better cognitive dual-task performance in Master Athletes: Mediation by cardiac autonomic control.** *Brain Cogn* 2018, **125**:127-134.
40. Benjamini Y, Hochberg Y: **Controlling the False Discovery Rate: A Practical and powerful approach to Multiple Testing.** *J R Statist Soc B* 1995, **57**:289-300.
41. Badji A, Noriega de la Colina A, Karakuzu A, Duval T, Desjardins-Crepeau L, Joubert S, Bherer L, Lamarre-Cliche M, Stikov N, Girouard H, Cohen-Adad J : **Arterial stiffness and white matter integrity in the elderly: A diffusion tensor and magnetization transfer imaging study.** *Neuroimage* 2018.
42. Swan GE, Carmelli D, Larue A: **Systolic blood pressure tracking over 25 to 30 years and cognitive performance in older adults.** *Stroke* 1998, **29**:2334-2340.

43. Vicario A, Martinez CD, Baretto D, Diaz Casale A, Nicolosi L: **Hypertension and cognitive decline: impact on executive function.** *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2005, **7**:598-604.
44. Spinelli C, De Caro MF, Schirosi G, Mezzapesa D, De Benedittis L, Chiapparino C, Serio G, Federico F, Nazzaro P: **Impaired cognitive executive dysfunction in adult treated hypertensives with a confirmed diagnosis of poorly controlled blood pressure.** *Int J Med Sci* 2014, **11**:771-778.
45. Glodzik L, Rusinek H, Pirraglia E, McHugh P, Tsui W, Williams S, Cummings M, Li Y, Rich K, Randall C, et al: **Blood pressure decrease correlates with tau pathology and memory decline in hypertensive elderly.** *Neurobiol Aging* 2014, **35**:64-71.
46. Kohler S, Baars MA, Spauwen P, Schievink S, Verhey FR, van Boxtel MJ: **Temporal evolution of cognitive changes in incident hypertension : prospective cohort study across the adult age span.** *Hypertension* 2014, **63**:245-251.
47. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mancia G, Mengden T, Myers M, Padfield P, Palatini P, Parati G, et al: **Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement.** *J Hypertens* 2005, **23**:697-701.
48. Urbina E, Alpert B, Flynn J, Hayman L, Harshfield GA, Jacobson M, Mahoney L, McCrindle B, Mietus-Snyder M, Steinberger J, et al: **Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: recommendations for standard assessment: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee of the council on cardiovascular disease in the young and the council for high blood pressure research.** *Hypertension* 2008, **52**:433-451.
49. Wang C, Zhang J, Deng W, Gong W, Liu X, Ye Z, Peng H, Lou T: **Nighttime Systolic Blood-Pressure Load Is Correlated with Target-Organ Damage Independent of Ambulatory Blood-Pressure Level in Patients with Non-Diabetic Chronic Kidney Disease.** *PLoS One* 2015, **10**:e0131546.
50. Aging Nlo: **Systolic blood pressure intervention trial: memory and cognition in decreased hypertension (SPRINT-MIND).** 2017.
51. FI Fitri AR : **Correlation between hypertension and cognitive function in elderly.** *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science* 2018, **125 (1)**.
52. Chen KH, Henderson VW, Stolwyk RJ, Dennerstein L, Szoek C: **Prehypertension in midlife is associated with worse cognition a decade later in middle-aged and older women.** *Age Ageing* 2015, **44**:439-445.
53. Vizjak V BD, Simundic T, Selthofer-Relatic K, Bosnjak I, Istvanic T: **Blood pressure variability in normotensive patients - correlation to body mass index and age.** *Journal of Hypertension* 2010, **28**:e146.
54. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Jr., et al : **The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report.** *JAMA* 2003, **289**:2560-2572.
55. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, et al : **[2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH)].** *G Ital Cardiol (Rome)* 2018, **19**:3-73.
56. Takahashi T, Teramachi H, Tachi T, Noguchi Y, Nagasawa H, Mizui T, Goto C, Tsuchiya T: **[Effects of the combination of angiotensin receptor blockers and thiazide diuretics on**

laboratory values (levels of serum potassium, sodium, and uric acid)]. *Yakugaku Zasshi* 2014, **134**:767-774.

57. Mimran A, Weir MR: **Angiotensin-receptor blockers and diuretics--advantages of combination.** *Blood Press* 2005, **14**:6-11.

58. Eguchi K, Imaizumi Y, Kaihara T, Hoshide S, Kario K: **Comparison of valsartan and amlodipine on ambulatory blood pressure variability in hypertensive patients.** *Clin Exp Hypertens* 2016, **38**:721-724.

59. Cicero AF, Desideri G, Grossi G, Urso R, Rosticci M, D'Addato S, Borghi C, Brisighella Heart Study G: **Serum uric acid and impaired cognitive function in a cohort of healthy young elderly: data from the Brisighella Study.** *Intern Emerg Med* 2015, **10**:25-31.

Table 1. Cohort characterization of demographic and clinical variables for normotensive and controlled-hypertensives

Measurement		Normotensive (n = 49)	Controlled-HT (n = 28)	t-Test p-value
General	Age (y)	67.7 (3.70)	67.8 (2.99)	0.953
	Sex	32 females/17 males	12 females/16 males	0.057
	BMI (Kg/m ²)	26.04 (4.33)	27.70 (4.68)	0.123
	Education (years of schooling)	15.80 (3.01)	17.18 (2.55)	0.045*
Blood sample variables ^A	Glucose (mmol/L)	5.01 ± 0.44	5.18 ± 0.52	0.157
	Triglycerides (mmol/L)	1.08 ± 0.65	1.24 ± 0.68	0.341
	Creatinine (µmol/L)	70.09 ± 17.09	74.34 ± 14.72	0.294
	Sodium (mmol/L)	140.22 ± 2.47	140.34 ± 2.44	0.846
	Potassium (mmol/L)	4.41 ± 0.35	4.36 ± 0.43	0.555
	Calcium (mg/dL)	2.29 ± 0.96	2.33 ± 0.65	0.077
	TSH (µIU/mL)	2.09 ± 1.40	2.48 ± 1.28	0.256
Blood Pressure variables ^B	24-hours mean SBP (mmHg)	116.45 (7.91)	123.39 (7.65)	0.003**
	24-hours mean DBP (mmHg)	69.73 ± 5.57	72.71 ± 7.37	0.246
	% 24-hours SBP readings over 130 mmHg	13.43 ± 13.94	29.19 ± 19.55	<0.001**
	% 24-hours DBP readings over 80 mmHg	11.89 ± 12.65	20.20 ± 16.9	0.062
	% Diurnal SBP readings over 135 mmHg	11.15 ± 11.87	24.43 ± 20.87	0.001**
	% Diurnal DBP readings over 85 mmHg	10.18 ± 12.81	16.93 ± 18.93	0.313
	% Nocturnal SBP readings over 120 mmHg	17.76 ± 22.52	38.45 ± 26.85	0.005**
% Nocturnal DBP readings over 70 mmHg	14.43 ± 18.13	24.66 ± 26.20	0.156	

Differences between groups. ^At-Test. ^BANCOVA controlling for sex, age, years of schooling, calcium and creatinine.

BMI: Body Mass Index, TSH: Thyroid-stimulating Hormone. SBP: Systolic Blood Pressure, DBP: Diastolic Blood Pressure.

HT: Hypertensives. Mean (SD). * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Table 2. Group differences in performance in neuropsychological tests

Measurement		Normotensive (n = 49)	Controlled Hypertensive (n = 28)	ANCOVA <i>p</i> -value
Cognition	MoCA (score)	27.32 (0.290)	27.37 (0.389)	0.930
	MMSE (score)	28.93 (0.182)	28.62 (0.239)	0.326
	TMTA (s)	35.57 (1.433)	34.97 (1.862)	0.809
	TMTB (s)	76.79 (4.301)	73.99 (5.466)	0.703
	TMTB-TMTA (s)	41.55 (3.526)	38.92 (4.482)	0.663
	CWIT – Naming (s)	31.58 (1.061)	31.08 (1.379)	0.783
	CWIT – Reading (s)	21.31 (0.649)	23.33 (0.844)	0.075
	CWIT – Inhibition (s)	60.07 (1.773)	56.96 (2.279)	0.309
	CWIT – Switching (s)	61.64 (2.287)	63.70 (2.940)	0.600
	CWIT – cost of inhibition (s)	18.48 (1.350)	13.96 (1.735)	0.054
	CWIT – cost of switching (s)	1.41 (0.061)	1.273 (0.080)	0.198
	Digit Span Forward (score)	9.98 (0.421)	9.43 (0.542)	0.449
	Digit Span Backwards (score)	7.10 (0.457)	6.68 (0.587)	0.601
	Digit Span Total (score)	17.08 (0.819)	16.11 (1.052)	0.496
	RAVLT (Number of words in five trials)	54.55 (1.403)	47.91 (1.822)	0.008**
	RAVLT Immediate Recall (number of words)	12.70 (0.352)	10.11 (0.449)	<0.001**
	RAVLT Delayed Recall (number of words)	12.48 (0.419)	9.42 (0.518)	<0.001**
	DSST (score)	63.79 (2.005)	69.55 (2.542)	0.095

ANCOVA controlling for Age, Sex, Education, Creatinine and Calcium.

MMSE: Mini-Mental State Examination, MoCA: Montréal Cognitive Assessment, TMT: Trail Making Test, CWIT: Color Word Interference Test or Stroop test, RAVLT: Rey Auditory Verbal Learning Test. (s): time in seconds.

DSST: Digit Symbol Substitution Test. Adjusted Mean (SE). * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Table 3. SBP and Cognition. Non-parametric correlation model adjusted for covariates

Cognitive variables	% 24-hours SBP readings over 130 mmHg		% Diurnal SBP readings over 135 mmHg		% Nocturnal SBP readings over 120 mmHg	
	NT (n = 49)	CHT (n = 28)	NT (n = 49)	CHT (n = 28)	NT (n = 49)	CHT (n = 28)
	<i>adj-rho</i>		<i>adj-rho</i>		<i>adj-rho</i>	
MoCA	0.269	-.174	0.280	-.418	0.129	0.098
MMSE	0.164	-.271	0.102	-.329	0.096	-.109
TMTA	-.102	0.243	-.135	0.375	0.050	0.048
TMTB	0.052	0.451*	0.084	0.556**a	0.068	0.073
TMTB-TMTA	0.102	0.438*	0.140	0.534**a	0.059	0.037
CWIT Naming	-.157	0.258	-.123	0.269	-.044	0.293
CWIT Reading	-.181	0.013	-.184	-.024	-.011	0.167
CWIT Inhibition	-.135	0.011	-.127	0.155	-.041	-.021
CWIT Inhibition cost	-.044	-.227	-.048	-.085	0.025	-.292
CWIT Switching	-.118	0.320	-.158	0.426	-.053	0.239
CWIT Switching cost	-.053	0.390	-.065	0.514*	-.148	0.076
Digit Span - Forward	0.329	0.110	0.367*	0.040	0.182	0.213
Digit Span - Backwards	0.310	-.354	0.411*	-.403	0.137	-.060
Digit Span – Total Score	0.331	-.145	0.411*	-.216	0.157	0.094
RAVLT – # of words in five trials	-.233	0.022	-.222	0.009	-.160	0.225
RAVLT – Immediate Recall	-.240	0.174	-.200	0.150	-.305	0.324
RAVLT – Delayed Recall	-.426*	-.005	-.383*†	-.062	-.341	0.258
DSST	-.139	-.432*	-.109	-.510*	-.205	-.091

NT: Normotensive, *CHT*: Controlled-Hypertensive. *adj-rho*: Spearman's rho adjusted for Sex, Age, Education, Calcium and Creatinine. *MMSE*: Mini-Mental State Examination. *MoCA*: Montréal Cognitive Assessment. *TMT*: Trail Making Test, Parts A and B. *CWIT*: Color-word interference test or Stroop test. *RAVLT*: Rey Auditory Verbal Learning Test. *DSST*: Digit Symbol Substitution Test. * $p < 0.05$. ** $p < 0.01$. ^asignificant after adjustment for multiple comparisons at new threshold: $p\text{-crit} < 0.01667$. [†]significant after adjustment for multiple comparisons at new threshold $p\text{-crit} < 0.03334$.

Table 4. DBP and cognition. Non-parametric correlation model adjusted for covariates

Cognitive variables	% 24-hours DBP readings over 80 mmHg		% Diurnal DBP readings over 85 mmHg		% Nocturnal DBP readings over 70 mmHg	
	NT (n = 49)	CHT (n = 28)	NT (n = 49)	CHT (n = 28)	NT (n = 49)	CHT (n = 28)
	<i>adj-rho</i>		<i>adj-rho</i>		<i>adj-rho</i>	
MoCA	0.148	0.117	0.174	-.364	0.085	0.371
MMSE	0.100	0.154	0.102	-.148	0.077	0.394
TMTA	-.113	-.082	-.083	0.131	-.189	-.336
TMTB ^a	0.044	0.298	0.523	0.538*	-.204	-.130*
TMTB-TMTA ^a	0.054	0.371*	0.131	0.588**	-.193	-.081
CWIT Naming	0.152	-.060	0.199	-.006	0.181	0.053
CWIT Reading	0.054	0.112	0.045	0.100	0.052	0.188
CWIT Inhibition	0.044	0.185	0.097	0.252	0.007	0.158
CWIT Inhibition cost	-.170	0.173	-.153	0.206	-.101	0.066
CWIT Switching	0.127	0.216	0.068	0.330	0.050	0.089
CWIT Switching cost	-.067	0.365	-.115	0.300	-.154	0.143
Digit Span - Forward	-.004	-.038	-.048	-.061	0.138	0.006
Digit Span - Backwards	0.219	-.309	0.137	-.379	0.214	-.136
Digit Span – Total Score	0.123	-.208	0.059	-.259	0.187	-.078
RAVLT – Number of words in five trials	0.127	0.090	0.168	-.047	0.043	0.157
RAVLT – Immediate Recall	-.155	-.146	-.050	-.254	-.087	0.086
RAVLT – Delayed Recall	-.207	0.103	-.090	-.054	-.202	0.253
DSST	-.174	-.237	0.037	-.027	-.182	-.188

NT: Normotensive, *CHT*: Controlled-Hypertensive. *adj-rho*: Spearman's rho adjusted for

Sex, Age, Education, Calcium and Creatinine. *MMSE*: Mini-Mental State Examination.

MoCA: Montréal Cognitive Assessment. *TMT*: Trail Making Test, Parts A and B. *CWIT*:

Color-word interference test or Stroop test. *RAVLT*: Rey Auditory Verbal Learning Test.

DSST: Digit Symbol Substitution Test. * $p < 0.05$. ** $p < 0.01$. ^asignificant after adjustment for

multiple comparisons at new threshold: $p\text{-crit} < 0.01667$.

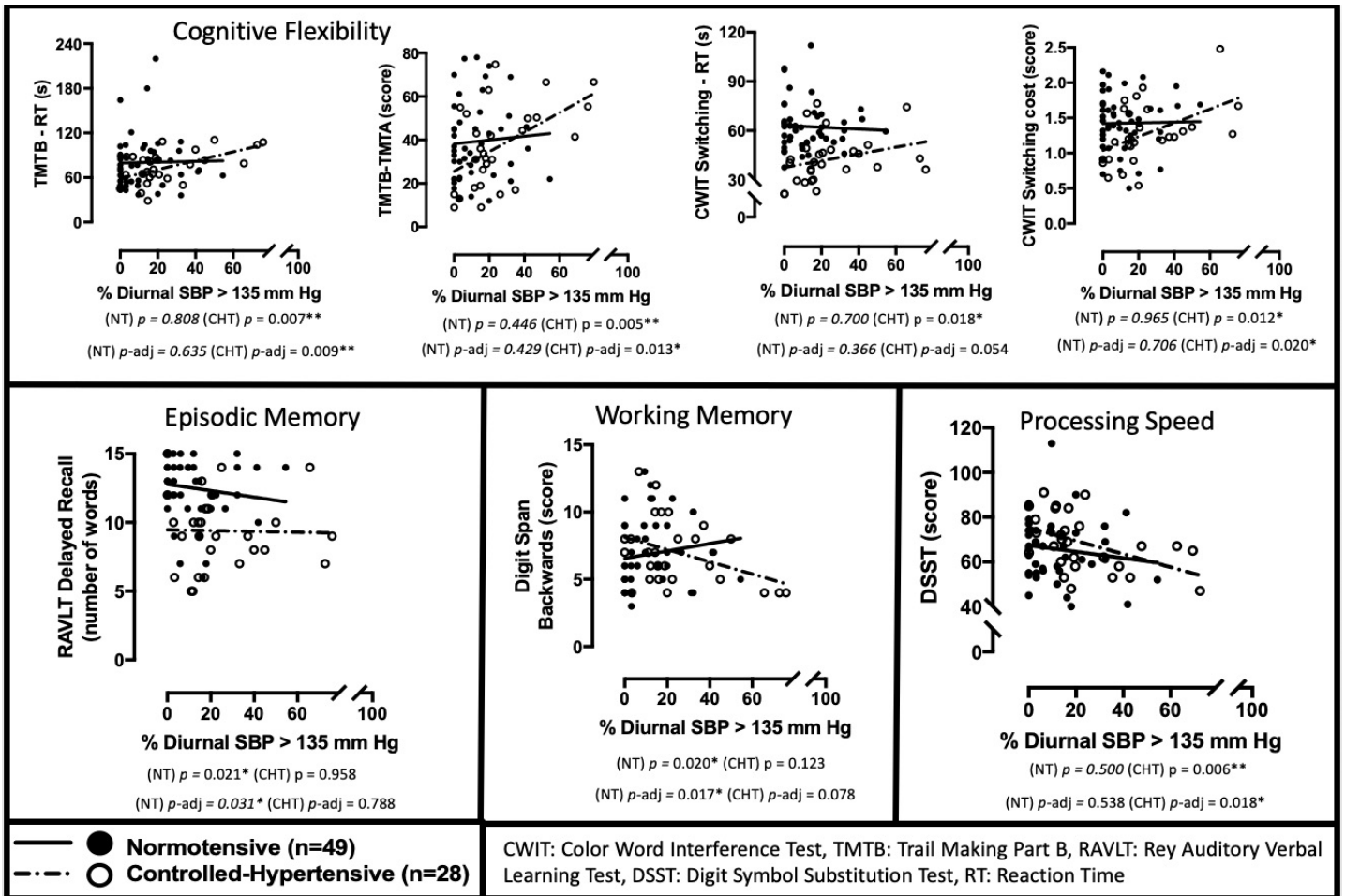


Figure 1. Nonparametric correlations between the percentage of diurnal SBP over 135 mmHg and the performance by group (normotensive vs. controlled hypertensive) in neuropsychological tests. Six tests were selected representing four cognitive functions. * $p < 0.05$. ** $p < 0.01$. $p\text{-adj}$: Adjusted p value after controlling for sex, age, education, calcium and creatinine.

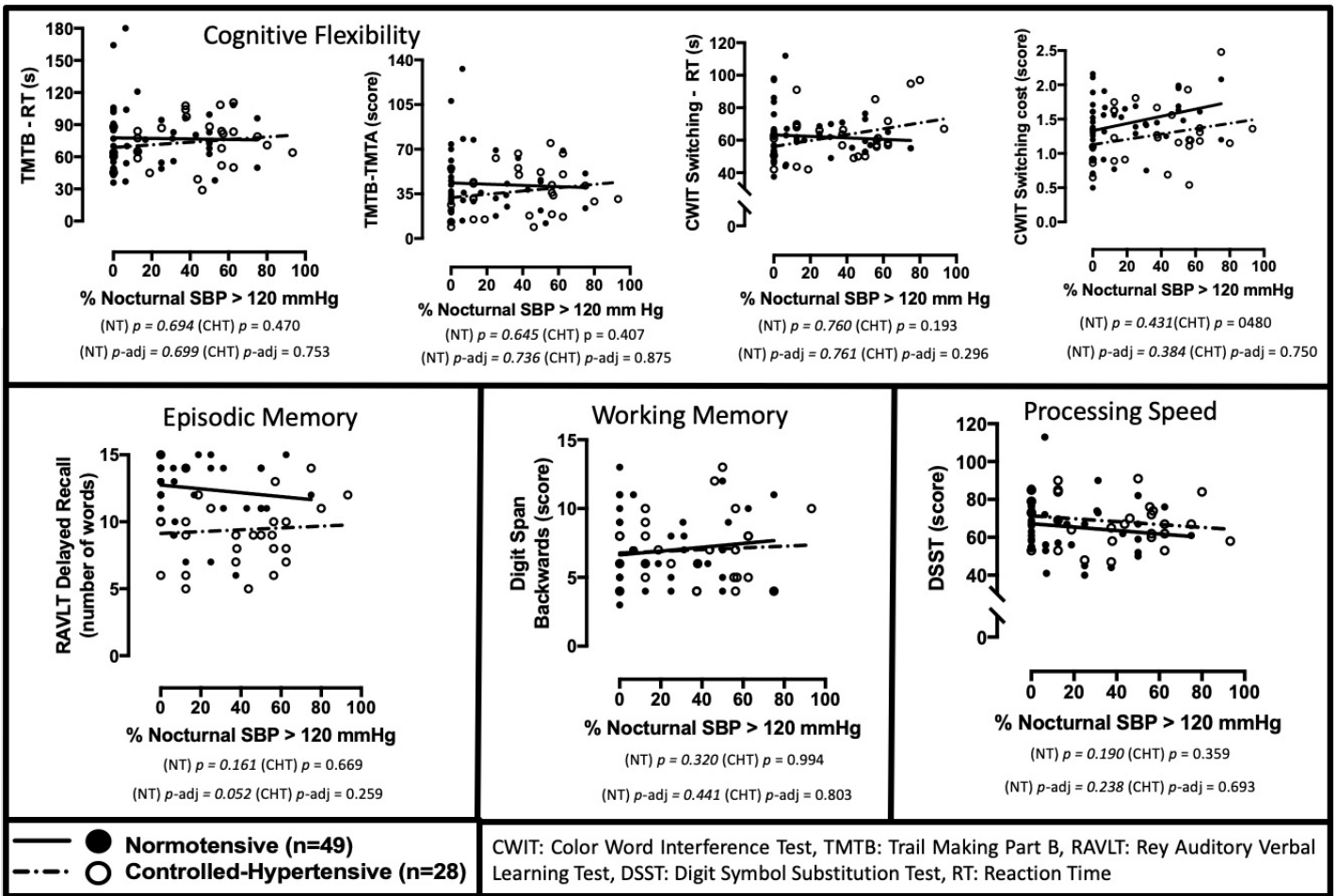


Figure 2. Nonparametric correlations between the *percentage of nocturnal SBP over 120 mmHg* and the performance by group (normotensive vs. controlled hypertensive) in neuropsychological tests. Six tests were selected representing four cognitive functions. * $p < 0.05$. ** $p < 0.01$. $p\text{-adj}$: Adjusted p value after controlling for sex, age, education, calcium and creatinine.

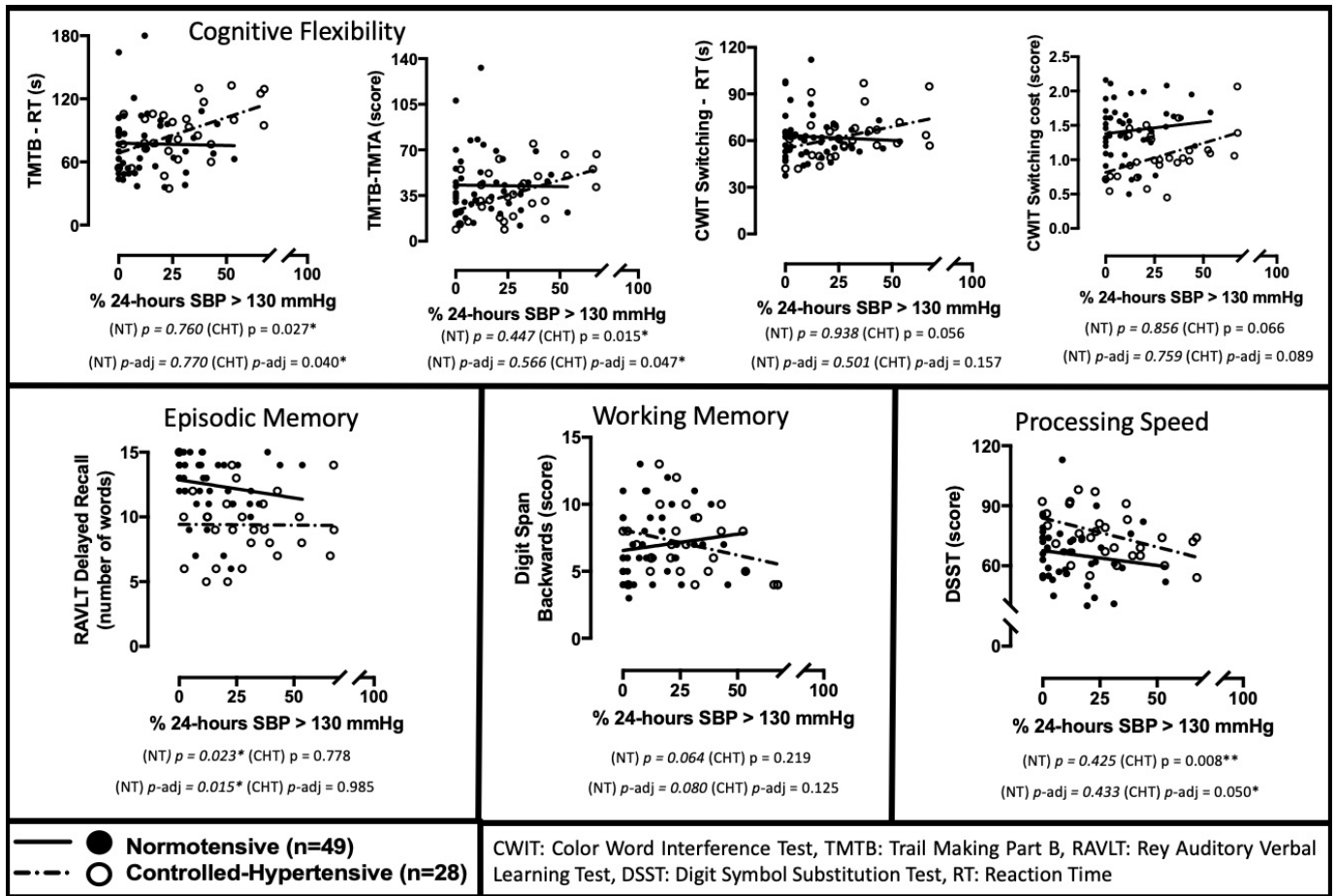


Figure 3. Nonparametric correlations between the percentage of 24-h SBP over 130 mmHg and the performance by group (normotensive vs. controlled hypertensive) in neuropsychological tests. Six tests were selected representing four cognitive functions. * $p < 0.05$. ** $p < 0.01$. $p\text{-adj}$: Adjusted p value after controlling for sex, age, education, calcium and creatinine.

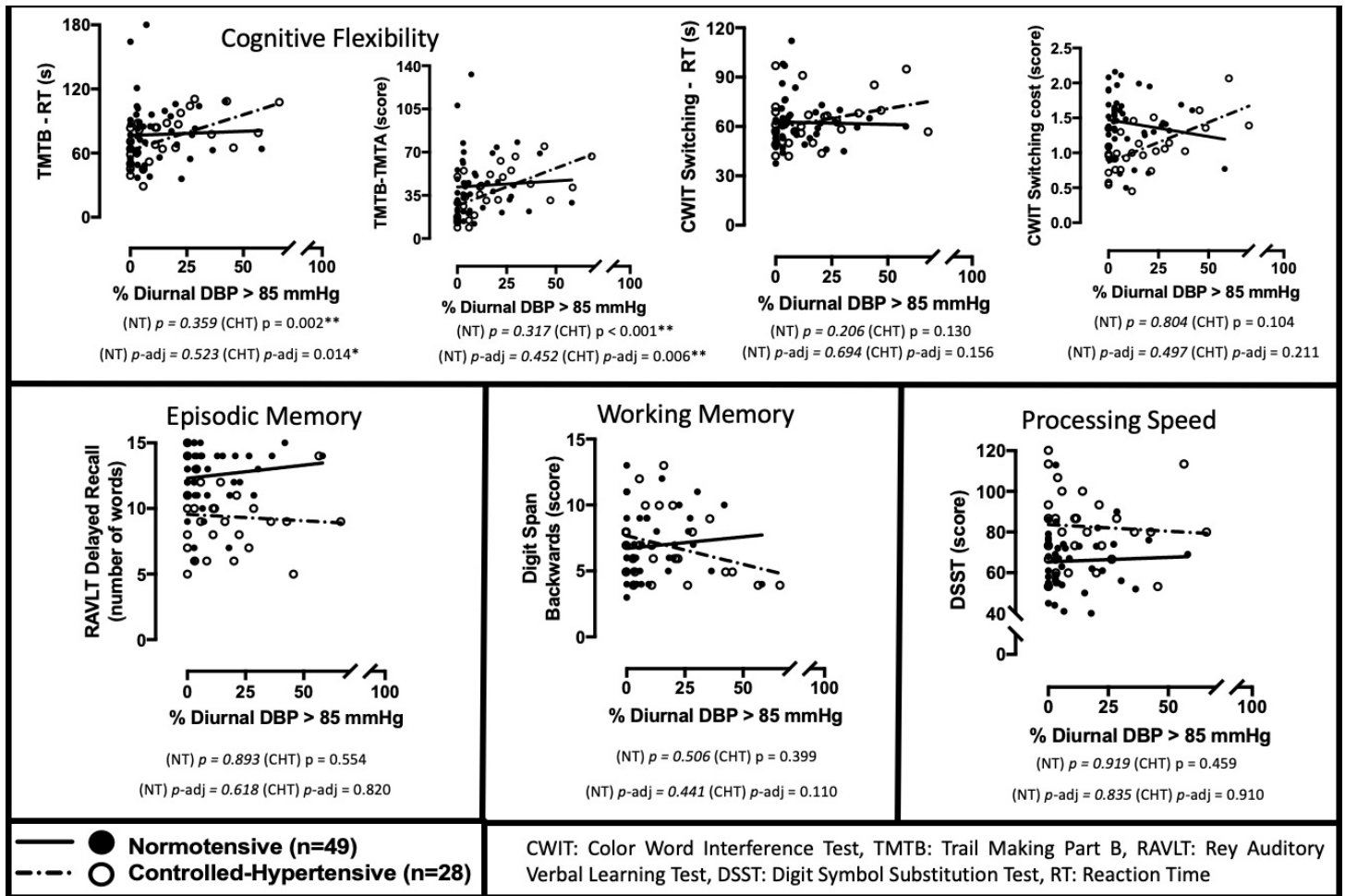


Figure 4. Nonparametric correlations between the percentage of diurnal DBP over 85 mmHg and the performance by group (normotensive vs. controlled hypertensive) in neuropsychological tests. Six tests were selected representing four cognitive functions. * $p < 0.05$. ** $p < 0.01$. $p\text{-adj}$: Adjusted p value after controlling for sex, age, education, calcium and creatinine.

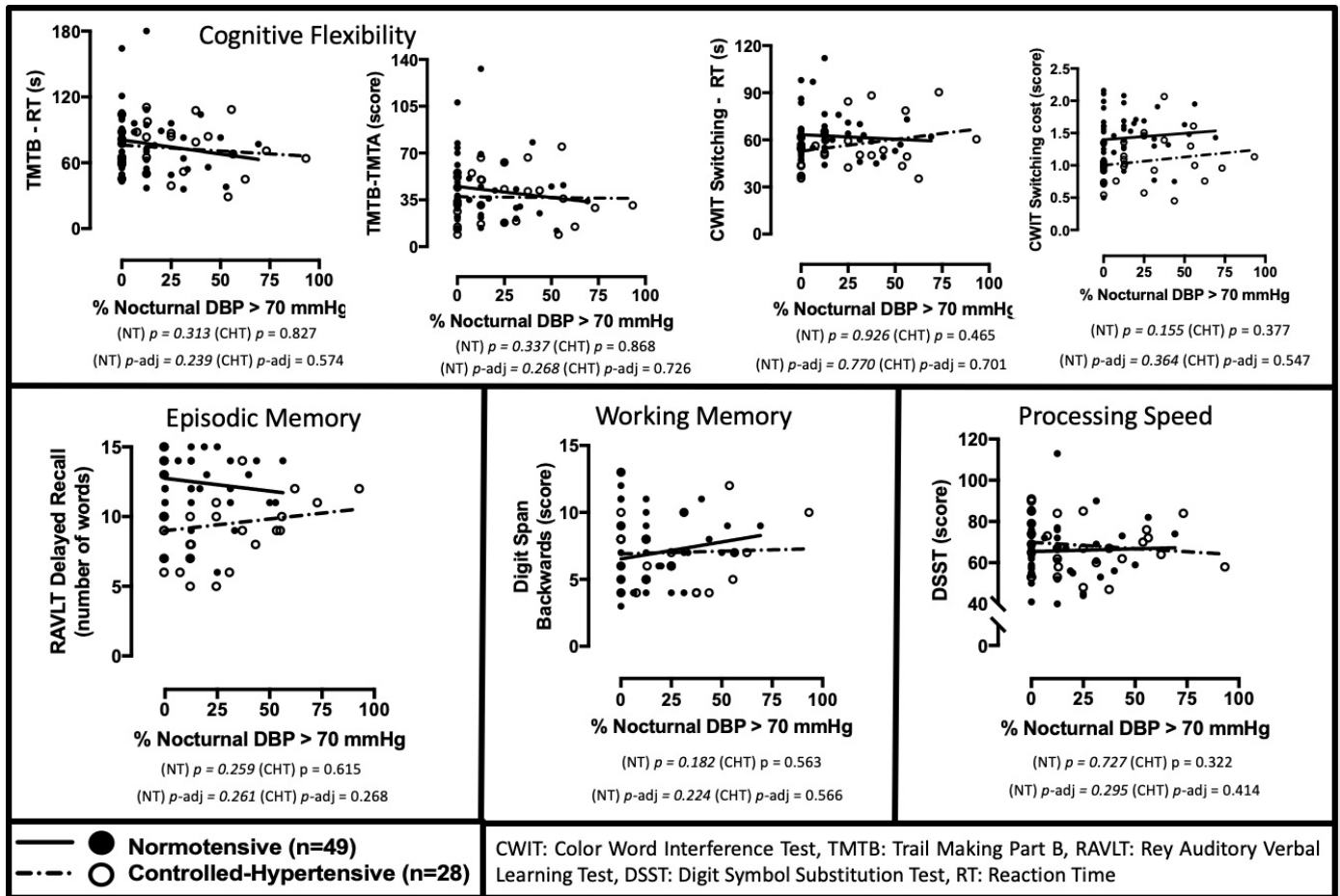


Figure 5. Nonparametric correlations between the percentage of nocturnal DBP over 70 mmHg and the performance by group (normotensive vs. controlled hypertensive) in neuropsychological tests. Six tests were selected representing four cognitive functions. * $p < 0.05$. ** $p < 0.01$. $p\text{-adj}$: Adjusted p value after controlling for sex, age, education, calcium and creatinine.

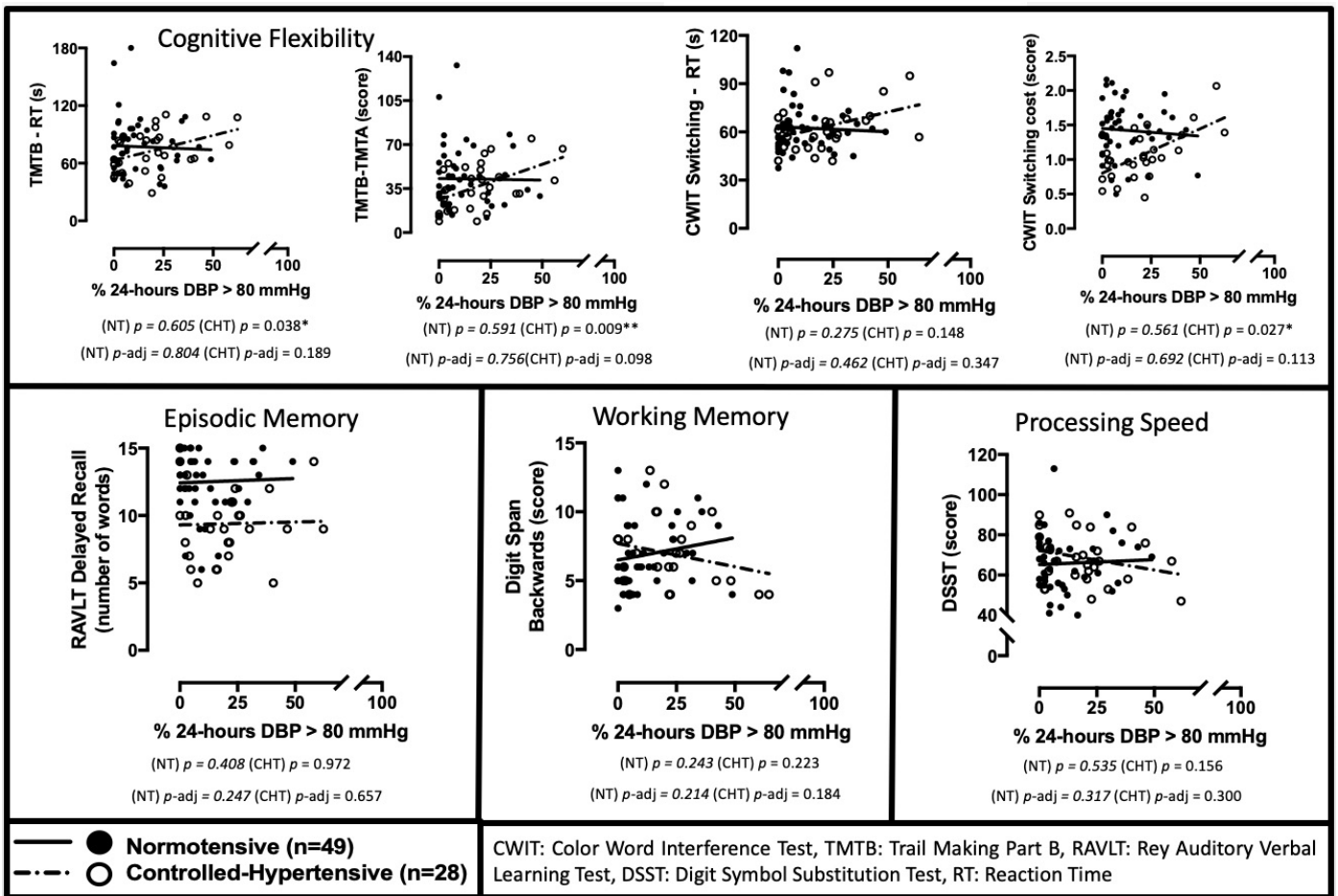


Figure 6. Nonparametric correlations between the percentage of daily DBP over 80 mmHg and the performance by group (normotensive vs. controlled hypertensive) in neuropsychological tests. Six tests were selected representing four cognitive functions. * $p < 0.05$. ** $p < 0.01$. $p\text{-adj}$: Adjusted p value after controlling for sex, age, education, calcium and creatinine.

CHAPITRE III

ARTICLE 2. ASSOCIATIONS BETWEEN RELATIVE MORNING BLOOD PRESSURE, CEREBRAL BLOOD FLOW, AND MEMORY IN OLDER ADULTS TREATED AND CONTROLLED FOR HYPERTENSION

Référence : Noriega de la Colina A, Badji A, Robitaille-Grou MC, Gagnon C, Boshkovski T, Lamarre-Cliche M, Joubert S, Gauthier CJ, Bherer L, Cohen-Adad J, Girouard H. Associations Between Relative Morning Blood Pressure, Cerebral Blood Flow, and Memory in Older Adults Treated and Controlled for Hypertension. *Hypertension*. 2021 May 5;77 (5):1703-1713. [doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16124](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16124). Epub 2021 Mar 29. PMID: 33775122.

Associations between relative morning blood pressure, cerebral blood flow, and memory in older adults treated and controlled for hypertension

Adrián Noriega de la Colina^{a, b, e, k, m},

Atef Badji^{a, c, d, m},

Marie-Christine Robitaille-Grou^a,

Christine Gagnon^{a, e},

Tommy Boshkovski^c,

Maxime Lamarre-Cliche^f,

Sven Joubert^g,

Claudine J. Gauthier^{e, h, i},

Louis Bherer^{a, e, j},

Julien Doyon^{a, c, k},

Hélène Girouard^{a, k, l, m}.

a. Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, Université de Montréal, Canada

b. Department of Biomedical Sciences, Université de Montréal, Canada

c. NeuroPoly Lab, Institute of Biomedical Engineering, Polytechnique Montréal, QC, Canada

d. Department of Neurosciences, Faculty of Medicine, Université de Montréal, QC, Canada

e. Montreal Heart Institute (MHI), Montréal, QC, Canada

f. Institut de Recherches Cliniques de Montréal, Canada

g. Department of Psychology, Faculty of Arts and Sciences, Université de Montréal, Québec, Canada

h. Department of Physics, Concordia University, Montréal, QC, Canada

i. PERFORM Centre, Concordia University, Montréal, QC, Canada

j. Department of Medicine, Université de Montréal, Canada

k. Groupe de Recherche sur le Système Nerveux Central (GRSNC)

l. Department of Pharmacology and Physiology, Université de Montréal, Canada

m. Centre interdisciplinaire de recherche sur le cerveau et l'apprentissage (CIRCA)

3.1. ABSTRACT

Hypertension, elevated morning blood pressure (BP), and circadian BP variability constitute risk factors for cardiovascular and cerebrovascular events in the elderly. Nevertheless, while evidence indicates that hypertension is associated with cognitive dysfunctions, the specific mechanisms underlying the link between BP variability and cognitive performance during aging are not clear. Epidemiological studies have reported associations between lower cerebral blood flow (CBF) and worse performances for executive functions and memory, suggesting that CBF alterations induced by elevated morning BP or circadian BP variability may be related to cognitive impairment. The purpose of this study is to determine the interaction between relative Morning BP (rMBP), CBF levels, and cognitive performance in hypertensive older adults with controlled blood pressure under antihypertensive treatment. Eighty-four participants aged between 60 and 75 years old were separated into a normotensive group (n=51) and a hypertensive group (n=33). Participants underwent a 24-hour Ambulatory Blood Pressure Measurement, which allowed to calculate the rMBP and the circadian BP variability. They were also examined for CBF in the gray matter (CBF-GM) by MRI and five cognitive domains: global cognition, working memory, episodic memory, processing speed, and executive functions. A linear regression model shows that age, sex, BMI, potassium, creatinine, and the rMBP can altogether predict about 18% of the total variance of the CBF-GM ($R^2=.179$) in the whole cohort. However, a significant negative correlation between the rMBP and CBF-GM was found in hypertensive individuals only. Lower levels of CBF-GM were associated with higher working and episodic memory scores in hypertensive older adults but not in normotensives. This is the first extended study demonstrating an association between high rMBP and lower levels of CBF-GM, including the further impact of CBF-GM levels on the cognitive performance of specific domains in a community-based cohort of older adults with hypertension. These results suggest that a better rMBP control could contribute to optimal levels of CBF-GM in hypertensive patients.

3.2. INTRODUCTION

Chronic arterial hypertension affects an estimated 80 million people worldwide¹ and is, after age, the most important risk factor for developing dementia^{1,2,3}. Evidence suggests that cognitive performance of treated hypertensive individuals with controlled blood pressure (BP) is still lower in

certain cognitive domains compared to normotensive individuals stressing the need to better understand the mechanisms underlying the link between high blood pressure and cognitive decline^{4,5}.

The disparities in cognitive performances between treated well-controlled hypertensives and normotensives may have to do with several factors that are not normalized by antihypertensive drugs. These factors include BP's circadian variability⁶, immune dysregulation⁷, cerebrovascular remodeling^{8,9} and endothelial/blood-brain barrier dysfunctions⁸. Interestingly, decades of practice using Ambulatory BP measurement (ABPM) has allowed for a more comprehensive understanding of BP's circadian variations^{10,11}. In particular, it helped to understand that in most people, systolic BP (SBP), and diastolic BP (DBP) are at their peak during daytime¹⁰. As the evening progresses, there is a steady fall in BP, reaching the lowest level after midnight¹⁰. After that, there is an incremental slow rise of SBP and DBP until BP reaches daytime levels in the early hours of the morning^{10,12}.

It is important to distinguish between the physiological phenomenon¹³ of BP rise in the morning, which is related to short-term circadian BP variability (BPV), and the clinically relevant concept of exaggerated morning BP surge (MBPS). There are several methods for calculating MBPS in the literature (Morning-Evening difference in SBP, sleep-through surge, prewaking surge, rising surge), and each has been associated with a higher risk of cardio and cerebrovascular disease. Morning-Evening difference was reported as an independent risk factor of incident stroke¹⁴. Individuals with sleep-through surge of >40 mmHg were described as having a higher hemorrhagic stroke risk than those with <40 mmHg¹⁵. While individuals with either sleep-through surge or prewaking surge had a RR 2.7 (p=.04) of stroke as compared to a non-surge group¹⁶. Finally, rising BP surge vs non-surge in BP was associated with an increased risk of cardiovascular complications independently of age and 24-h SBP (relative risk 1.043. p<.001)¹⁷. While these four methods for calculating MBPS are associated with cerebrovascular events, the most sensitive method for evaluating MBPS' impact on brain functions and structures is unclear.

MBPS is a pathological condition causing vascular damages including endothelial dysfunction and small vessel diseases^{18,19}, that constitutes a risk factor for cerebrovascular events independently of circadian BPV^{13,16}. Short-term BPV is a good control measure to compare MBPS as it evaluates 24-hour circadian fluctuations in BP and is of both of physiopathological and prognostic significance²⁰⁻²². However, while previous epidemiological studies assign MBPS a prognostic value for all-cause

mortality, cardiac^{16,14,23} and cerebrovascular events, the impact of MBPS on cognitive performances is not clear. Cerebral blood flow (CBF) alterations induced by MBPS might be the biological connection to cognitive impairment. Indeed, both clinical and animal models support that sustained hypertension may affect cognitive functions by disrupting the microvascular CBF²⁴. In these models, CBF reductions away from normal values positively correlated with poorer performances in cognitive memory and executive function tasks^{25, 26}. Since the definition of MBPS is not clearly established in the literature, the present study will rather refer to the relative morning BP (rMBP).

We hypothesize that high rMBP, which is not an actual target of hypertension treatment guidelines^{27,28}, may correlate with lower CBF which may, in turn, correlate with impaired cognitive performances in hypertensive subjects. The purpose of this study is thus to determine the relationship between rMBP and CBF, and between CBF and cognitive functions in hypertensive older adults with controlled blood pressure under antihypertensive treatment as compared with their normotensive counterparts. To do so, we will use the most sensitive rMBP calculation method that predicts CBF and explore five cognitive domains: global cognition, working memory, episodic memory, executive functions, and processing speed.

3.3. MATERIALS AND METHODS

3.3.1. Study participants

Ninety-four elderly participants between 60 and 75 years of age were recruited from the bank of participants of the Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal (CRIUGM). The ethics approval was obtained from the ethical review board of the CRIUGM and the Montréal Clinical Research Institute (IRCM). An informed consent approved by the local committee was signed by each participant. Candidate eligibility was assessed during a telephone-based screening interview. Exclusion criteria included: Mini-Mental State Examination (MMSE) score below 26, major psychiatric or neurological disorders, malignant hypertension (i.e. >180/120 mmHg), diabetes mellitus, heart failure (level III-IV), myocardial infarction (in the previous 3 months), cardiac arrhythmia, rheumatic mitral valve disease, liver failure, renal failure (creatinine clearance of less than 30 mL/min), stroke, non-compensated thyroid disorder, respiratory problems (i.e. asthma, emphysema), a current or history of alcohol or drug abuse, metallic implants and/or pacemaker, and

claustrophobia. Eighty-four participants were included in the study from the ninety-four originally recruited (6 withdrew voluntarily, 1 was MRI excluded, 2 did not complete the study and 1 was excluded due to an incidental finding). These participants were then separated into normotensive (n=51) and hypertensive groups (n=33). The hypertensive group included participants who were diagnosed with arterial hypertension, taking anti-hypertensive medication and whose ABPM results demonstrated controlled blood pressure as per the Hypertension Canada thresholds for ambulatory blood pressure measurement²⁹. A detailed list of antihypertensive medications taken by participants can be found in Figure 2 of the supplemental materials (Supp Figure 2).

3.3.2. Cardiovascular measurements

Non-invasive hemodynamic data acquisition was performed at the Montréal Clinical Research Institute (IRCM). ABPM measurements were made using a Spacelabs Healthcare® 90207-3Q device (Snoqualmie, Washington) which was installed in the patient's non-dominant arm following the recommendations of Hypertension Canada²⁹. BP readings were done every thirty minutes during a 24-hour period²⁹. A measuring tape was used to measure the patient's arm circumference to determine if they required the standard cuff (12 × 23 cm) or the large (16 × 34 cm) one. The ABPM installation procedures included calibration by manually measuring conventional BP three times with a sphygmomanometer (Korotkoff phases I and IV) after participants rested in a seated position for at least 15 minutes. Less than 80% of valid BP readings was also an exclusion criteria²³. The calibration process was performed by a trained specialist (AN, MD). Validation of the ABPM results was done by an internal medicine specialist (MLC, MD). The first 24 hour readings were retained for analysis. Participants were given a diary to define daytime (awake) and nighttime (sleep) periods, and activities during the 24-hour period³⁰. The awakening time was taken from these diaries to calculate rMBP. The calculation and definition of rMBP variables are described and illustrated in Supp Figure 3. The circadian short-term BPV, which is used in this study as a control variable, was defined as the coefficient of variation (SD/meanx100) of the SBP³¹ measured over 24 hours. As part of a comprehensive study of BPV, we included a table characterizing each group (normotensives and hypertensives) as risers, non-dippers, dippers, and extreme dippers (Supplemental Table 13).

3.3.3. Neurocognitive assessments

The neuropsychological battery assessed five cognitive domains: global cognition, working memory, episodic memory, processing speed, and executive functions. The cognitive domains: (a) working memory, (b) episodic memory, (c) processing speed, and (d) executive functions were selected based on Desjardins-Crépeau et al.³², and expert recommendation (Neuropsychologists Psy.D./Ph.D. : LB, CG, and SJ). Global cognition was assessed by: (1) the MMSE³³ and (2) the Montréal Cognitive Assessment (MoCA)³⁴. Working memory was assessed by both components of the digit span subtest^{35,36}: forward and backward. Episodic memory was assessed by the following components of the Rey Auditory-Verbal Learning Test (RAVLT)³⁷: (1) total number of words, (2) immediate recall, (3) delayed recall, (4) recognition, and (5) false recognitions. The processing speed score included: Digit Symbol Substitution Test (DSST), and the naming and reading components of the Color-Word Interference (CWIT) subtest. The executive functions were assessed: by the two components of the digit span (1) forward and (2) backward, two components of the verbal fluency test (3) switching and (4) categorical/animals, two components of the CWIT (5) inhibition and (6) switching, and (7) the Trail Making Test part B. This assessment was performed by a trained expert (AN, MD), and validated by a neuropsychologist (CG, Psy.D./Ph.D.) both blinded to the participants' clinical conditions or blood pressure status. A detailed explanation of each neuropsychological test can be found in the supplemental materials. Education consists of the number of years of formal schooling as self-reported by the participant.

3.3.4. Computation of Composite Scores

Based on the five cognitive domains examined during the neuropsychological assessment we created five composite scores (global cognition, working memory, episodic memory, processing speed, and executive functions) following the recommendations of *Desjardins-Crépeau et al.*³². All cognitive scores were first transformed into standardized z-scores and then averaged to provide a composite score. To ensure internal reliability within the composite score, z-scores of reaction times were multiplied by -1 so that a larger z-score represents a better performance³²(Desjardins-Crépeau, et al.). For each composite score, we calculated the Cronbach's alpha which is a measure of internal consistency determining how closely related are the variables within the score; the higher the alpha,

the higher the reliability. Results show that each score has strong reliability: global memory score: $\alpha=.815$; working memory score: $\alpha=.770$, episodic memory score: $\alpha=.842$, processing speed score : $\alpha=.686$; executive functions score: $\alpha=.694$. We performed Spearman's correlations between the measures included in each composite score (see Supplementary Tables S6-S10).

3.3.5. Brain MRI acquisition, analysis, and data processing

MRI acquisition

MRI acquisition was done using two different sequences (sequence 1 (S1) and sequence 2 (S2)). Both sequences were harmonized to achieve the same MRI metrics. MRI S1 consisted of 60 participants (41 normotensives + 19 treated-hypertensives or 42 women + 18 men) and was acquired at 3T (MAGNETOM Prisma Fit, Siemens Healthineers AG, Erlangen, Germany) using a 32-channel head receive coil. This pcASL sequence was acquired at rest using a single-echo readout³⁸ with the following parameters: TR=3850 ms, TE=8.2 ms, voxel size=5.0 mm isotropic, number of slices=20, gap between slices: 1-1.5 mm, post-labeling delay=1.55s, tag duration= 1.5 s, flip angle = 90°, FOV=320 mm x 320 mm². Number of volumes: 60, the scan duration was 4.03 min. A T1-weighted image was acquired using an MPRAGE sequence³⁹. Sagittal slices of 0.8 mm isotropic were acquired with a TR=2400.0 ms, TE=2.33 ms, TI=979 ms, flip angle=9°, and FOV=230 mm x 230 mm². The scan duration was 7.02 min. MRI S2 consisted of 24 participants (10 normotensives + 14 treated-hypertensives or 9 women + 15 men) and was acquired at another 3T site (MAGNETOM TrioTim, Siemens Healthineers, AG Erlangen, Germany). The pcASL sequence was acquired using a dual-echo readout with the following parameters: TR=3.0 s, TE1=10 ms, TE2=30 ms, voxel size=4.0*4.0*7.0 mm, label duration : 1.5 s, post-labeling delay=0.9 s, flip age= 90°, FOV=256 mm x 256 mm² and the scan duration was 10.06 min. A T1 weighted image was acquired using another MPRAGE sequence. Sagittal slices of 1.0*1.0*1.2 mm were acquired with a TR=2300 ms, TE=2.98 ms, TI=900 ms, flip angle=9°, and FOV=256 mm x 256 mm². The scan duration was 5.03 min. Preliminary analysis to compare and contrast CBF-GM results using U Mann-Whitney analysis of the raw ASL data determined that the two sequences (S1 and S2) had similar distributions and that the means and medians were comparable. Details on the central tendency measures and additional clinical of

participants in the two MRI sequences can be found in supplemental materials Table 1 (Suppl Tables 1A, 1B, 2A, 2B, 2C).

CBF processing

Resting CBF was quantified using an open-source pipeline available on Github (https://github.com/SaraDupont/ASL_processing). Processing of pcASL data included i) motion correction, ii) denoising of each frame, iii) intensity normalization of each individual frame based on the intensity of the 1st control frame, iv) computation of the average of control frames and tag frames (separately) to increase Signal-to-Noise Ratio (SNR) and v) computation of the difference Control-Tag to get a perfusion-weighted image⁴⁰. Finally, the resting CBF map has been calculated according to [Alsop et al.](#)⁴¹ using the perfusion-weighted image and proton density image (also called M0) assuming a blood-brain partition coefficient= 0.90, a label efficiency =0.90 and blood T1=1.65 seconds.

The MPRAGE data were segmented into gray matter, white matter, and cerebrospinal fluid using the SPM toolbox. The GM mask was registered to the ASL space using a multi-resolution BsplineSYN registration (shrink factors 3,1) using ANTs non-linear registration tool⁴². Finally, the mean CBF value within the gray matter was computed.

3.3.6. Statistical Analysis

A comparison of the baseline characteristics between the normotensive and the hypertensive groups was made using independent *t*-tests comparing the participants' age, sex, education, height, weight and BMI. Additional baseline comparisons were made using an analysis of covariance (ANCOVA) for blood sample measures adjusting for sex & age (Table 1). Serum potassium and creatinine levels differed between the 2 groups and were thus included as covariates in the upcoming regressions. Further ANCOVAs explored differences between BP variables (Table 1) adjusting for sex, age, potassium, and creatinine. Normal Gaussian distribution of the data was verified by the Shapiro-Wilk test and homoscedasticity by a modified Levene Test. Spearman's correlation analyses were carried out to assess the relationship between rMBP variables and CBF-GM, controlling for sex, age, BMI, potassium and creatinine. Additional Spearman's correlation analysis studied correlations between CBF-GM and cognitive composite scores, among tests included in each composite score as well as between alternative BP variables and cognitive composite scores, adjusting for sex, age,

education, potassium, and creatinine. Pearson's correlations yielded the same conclusions, and hence Spearman's correlations were reported to relax the hypothesis of linearity of the correlation.

The independent relationships between 1) rMBP and cognition, 2) rMBP and CBF-GM, and 3) CBF-GM and cognitive scores were analyzed. To select which of the four methods to calculate the rMBP was the most sensitive for CBF, a linear regression model was created as a sensitivity analysis (see Supp Figure 1 and Table 16), using age, sex, education, potassium, and creatinine as fixed covariates and the BP measures (morning-evening difference, sleep-through surge, prewaking surge, rising surge) as well as BPV as part of a stepwise variable selection using the maximum likelihood ratio (MLR) criteria. This variable selection would include, in the regression, the BP or BPV measure that improves the model the best if this improvement is statistically significant. Any additional BP or BPV measure then gets included as long as the improvement remains statistically significant. The stepwise method selects the most sensitive variable independently of the level of correlation between other variables. The sensitivity analysis indicated that morning-evening difference was the most sensitive rMBP method related to CBF-GM, therefore from here on any reference to rMBP would mean morning-evening difference in BP.

A subgroup analysis was done amongst the normotensive and hypertensive groups separately, where the same covariates were fixed in a first model and then the selected BP and/or BPV measures were added to these covariates in a second model. The relationship between rMBP and CBF-GM was analyzed following the same statistical analysis as with rMBP and cognition but using CBF-GM as the dependent variable. Subsequently, the impact of CBF-GM levels on cognitive scores was evaluated by performing five separate hierarchical linear regressions, with forced entry at each level using each cognitive function (global cognition, working memory, episodic memory, executive functions, and processing speed) as a dependent variable. The first level of the models included age, sex, education, the second added serum potassium and serum creatinine (whose means differed between groups), and the third level added CBF-GM as an independent variable. A subgroup analysis was done, repeating the same procedure among the normotensive and hypertensive groups separately. All statistical tests were done using IBM SPSS statistics version 26 (IBM Corp, Armonk, NY, USA) with a 5% level of significance. Figures were developed using Prism version 7.0a (GraphPad Software, La Jolla, California). The principal analysis consisted of the

multivariate regression of rMBP on CBF-GM with the aforementioned covariates and included a priori power analysis made using the G*Power Software Version 3.1.9.6. For this analysis, the effect size f^2 was set at 0.4, corresponding to a large effect size, and power set at 80%. This a priori analysis suggested a minimum sample size of 21 per group.

3.4. RESULTS

Characteristics of participants

The 84 participants' baseline characteristics and a group comparison between normotensive ($n=51$) and hypertensives ($n=33$) participants are presented in Table 1. Significant differences ($p<0.05$) were observed between groups for potassium and creatinine serum levels, probably due to the use of diuretics and to the previous impact of high blood pressure in the hypertensive group. Hypertensive participants were found to have higher 24-hour, morning and evening SBPs compared to their normotensive counterparts. Nevertheless, there was no difference between groups for BPV, rMBP, or CBF-GM (Table 1). The relationship between dipping status and cognition was examined by ANCOVA adjusting for covariates (age, sex, BMI, potassium, and creatinine) between hypertensives and normotensives without significant associations (Supp Table 13). Composite cognitive scores comparisons did not show baseline differences between groups (Supp Table 16).

The relationship between rMBP and CBF-GM

This section looks into the effect of rMBP into cognition and CBF-GM. In a first step, to check the validity of our assumptions, Spearman's correlation analysis was used to determine the relationship between rMBP and CBF-GM (Figure 1). A significant negative association was found between the rMBP and CBF-GM in hypertensive individuals ($p<0.05$; Figure 1).

Subsequently, a linear regression was performed to determine the impact of rMBP on CBF-GM in the whole sample. The first level of the model reveals that the selected covariates (age, sex, BMI, potassium, and creatinine) could not independently predict CBF-GM ($R^2=.129$, $p=.052$; Table 2). The second level of the model highlights that higher rMBP values associated with lower CBF-GM values (p -value of F change=.033). Besides, this model was significant ($p=0.016$) and associated with an R^2 of .179 (Table 2). This means that age, sex, BMI, potassium, creatinine, and the rMBP can altogether predict about 18% of the total variance of the CBF-GM ($R^2=.179$) (Table 2).

Using the same variables as in the regression on the whole sample in Table 3, we analyzed the relationship between rMBP and CBF-GM independently in normotensive and hypertensive individuals (Table 2). In the normotensive group, the first level of the model reveals that the selected covariates (age, sex, BMI, potassium, and creatinine) could independently predict CBF-GM (R^2 change=.220, p -value of F change=.042). The second level of the model highlights that the rMBP could not predict CBF-GM (R^2 change=.014, p -value of F change=.379). None of the levels of analysis for the hypertensive group showed significant data. Overall, these data shows that the rMBP is negatively associated with CBF-GM.

Cerebral Blood Flow in Gray Matter and Cognition

Firstly, Spearman's correlation analyzed the relationship between CBF-GM and cognitive scores. They revealed a significant negative association between the CBF-GM and two cognitive scores (working and episodic memory) in hypertensive individuals ($p < 0.05$; Figure 2). Secondly, multiple linear regressions explored the impact of CBF-GM on five cognitive scores (global cognition, working memory, episodic memory, executive functions, and processing speed) (Table 3). Supplemental Tables 3 and 4 (Supp Tables 3 and 4) present the summary results of the hierarchical regressions involving the five cognitive composite scores as dependent variables. "Age, sex, and education", "potassium and creatinine" and "CBF-GM", were included as independent variables in three successive blocks. The supplementary Table 5 (Supp Table 5) presents the summary results of the relationship between composite scores for five cognitive functions and each independent variable.

In the global cognition score, "age, sex, and education" account for about 11% of the variance of the whole sample ($p = .041$), while "potassium and creatinine" explain an additional 12% (p -value of F change=.006). In the normotensive group, "age, sex, and education" explained about 17% of the variance ($p = .034$), while in the hypertensive group the model was not significant ($p = .059$). The specific regression coefficients were analyzed for each variable in the model (Supp Table 2). Age ($\beta = .355$, $p = .022$) in the normotensive group and potassium ($\beta = .707$, $p = .003$) in the hypertensive group were significantly associated with the global cognition score. Indeed, the blood potassium levels showed the strongest relationship with the global cognition score as demonstrated by the larger standardized beta coefficient. The same variables were revealed to be associated with global cognition at the whole

sample level (age, $\beta=.274$, $p=.019$, and potassium $\beta=.359$, $p=.002$). Other covariates were not significantly associated with the Global Cognition score.

For the working memory score, in the whole sample, “potassium and creatinine” accounted for 11.4% of the additional variance (p -value of F change=.009, $p=.015$), while CBF-GM did not account significantly for any additional variance (p -value of F change=.308) (Table 3). In the normotensive group, none of the models explained the variance in the sample. However, in the hypertensive group, “potassium and creatinine” explained 19.5% of additional variance although the model was not significant (p -value of F change=.048, $p=.102$), while CBF-GM explained 14.3% of the additional variance (p -value of F change=.021, $p=.021$) (Table 3). The working memory score (Supp Table 2) was associated with age ($\beta = .365$, $p= .027$) in the normotensive group and negatively associated with creatinine ($\beta= -.405$, $p=.031$), and CBF-GM ($\beta=-.418$, $p=.021$) in the hypertensive group. In the whole sample, potassium ($\beta=.276$, $p=.015$) and creatinine ($\beta=-.302$, $p=.017$) were associated with working memory.

As for the episodic memory score, in the whole group, “age, sex, and education” explained 12.5% of the total variance ($p=.021$), while “potassium and creatinine” (p -value of F change=.235, $p=.028$), as well as CBF-GM (p -value of F change=.308, $p=.034$), did not account for any significant additional variance (Table 3). In the normotensive group, none of the models could significantly explain the variance in the cognitive score. In the hypertensive group, CBF-GM explained 12.3% of the variance (p -value of F change =.036, $p=.049$; Table 3), and the episodic memory score was associated with CBF-GM ($\beta= -.394$, $p=.036$; Supp Table 2). No other covariate was associated with episodic memory. None of the models for executive functions or processing speed was able to explain the variance in the cognitive scores of the whole sample or at a group level.

Potassium and Creatinine

Potassium and creatinine levels were associated with global cognition and working memory scores both in hypertensive participants and in the whole sample (Table 3). Baseline levels were lower for potassium and higher for creatinine in hypertensive subjects compared to their normotensive counterparts (Table 1). In Supplemental Table 5 (Supp Table 5), the effect sizes seen in Table 3 are dissected, showing the individual standardized β coefficients for potassium and creatinine. Potassium

explains alone the strong effect on global cognition in the hypertensive group and the whole sample, with a positive association. Both potassium and creatinine explain the effect sizes in the whole sample and the hypertensive group for working memory, with potassium having a positive association and creatinine a negative one.

3.5. DISCUSSION

In this study of a community-based cohort of older adults including normotensive and hypertensive individuals, the first finding of this study is that a significant negative association was found between the rMBP and CBF-GM in treated hypertensive individuals despite controlled BP with the antihypertensive medications. The morning-evening difference was used to calculate the rMBP since it is the most sensitive approach to calculate rMBP in order to explain CBF-GM variance.-The second finding is that CBF-GM levels were able to explain the variance in working and episodic memory scores in hypertensive older adults but not their normotensive counterparts. In the same hypertensive individuals, contrary to our a priori hypothesis, CBF-GM was negatively associated with working and episodic memory, meaning that a better performance in working or episodic memory was associated with a lower level of CBF-GM.

Differences in cognitive task performance between hypertensive and normotensive individuals

Recent meta-analyses have examined the risk of cognitive decline and dementia in people with treated hypertension, and found that their dementia risk is reduced when compared to untreated hypertensive individuals, or even when comparing well-controlled with poorly controlled hypertensives⁴³. Nevertheless, when we compare performances in cognitive tasks between well-controlled treated hypertensives and normotensives, there are still significant differences with hypertensive candidates performing worse^{5,44}. These differences might be related to hypertension severity at the beginning of treatment, time of diagnosis, age of onset, length of antihypertensive treatment, and even type of antihypertensive medication^{45,46,47}. Therefore, to better understand differences in cognitive performances between normotensives and treated hypertensive individuals,

it is crucial to further comprehend the link between the different components of high blood pressure and cognitive decline.

Is rMBP a predictor of CBF levels independently of circadian BPV?

Systolic BP rise in the morning hours is a physiological component of circadian BPV^{48,49}. Most studies obtain the systolic BPV by calculating the coefficient of variation of 24-hour SBP^{50,51}, which is the method we used. In contrast, values of rMBP are obtained by subtracting night or evening BP values from the morning BP¹³. However, we must distinguish between the physiological variations of BP (i.e. physiological morning surge) and the pathological phenomenon of high morning BP. At this point, it is also important to highlight the differences between 24-hour BPV, visit-to-visit BPV, and day-to-day BPV. The 24-hour BPV is assessed by ABPM during the said period and is predictive of cardiovascular outcomes independently of absolute BP levels⁵². Visit-to-visit BPV is measured over several patient appointments by auscultatory BP using a sphygmomanometer⁵³. It has been associated with stroke and cognitive decline^{53,54}. Day-to-Day BPV usually refers to home BP measurements using an automatic oscillometric device⁵³ and has as well been related to cognitive decline⁵³. While there is no gold standard for measuring BPV⁵², recent meta-analyses suggest that BPV irrespective of the method used to calculate it is associated with cerebral small-vessel disease, proposing that intra-subject BP variations might contribute to cerebrovascular pathology⁵⁴. However, the pathogenesis of short-term circadian BP fluctuations is different and may result in abrupt changes in organ blood flow that may lead to organ damages⁵⁵ depending on its autoregulation capacity.

On this line, some biological mechanisms may explain how high rMBP could affect CBF-GM. First, vascular remodeling (measured by Intima-Media Thickness at the Internal Carotid Artery (ICA-IMT)) has been associated with the rate of SBP variation during morning independently of BPV in a cohort of uncomplicated hypertensive patients of about 55 years old⁴⁹. Yano et al.⁵⁶ confirmed this relationship between rMBP amplitude and larger CCA-IMT (through ICA-IMT and Left Ventricular Hypertrophy) values again independently of BP variability. Zakopoulos et al.⁴⁹, went further suggesting possible biological mechanisms to explain the phenomenon. They proposed that steeper BP variations could be related to greater stress on the vessel wall and consequently result in medial hypertrophy of large arteries, leading to vascular spasm. Marfella et al.⁵⁷, suggested that higher

carotid intima-media thickness (CIMT), circulating inflammatory markers, and morning sympathetic overactivity coexist in hypertensive patients with high rMBP, and might contribute to their increased cardiovascular risk. Further expanding on the biological mechanisms by which rMBP increases the risk for major cardiovascular events, Kario et al.⁵⁸, stated that increased BPV (including rMBP) impairs endothelial function by inhibiting nitric oxide production, enhances neointimal formation and thereby contributes to atherogenesis. They also suggested that increased sympathetic activity, particularly the α -adrenergic component, increases vascular tone in the resistance arteries and may contribute to rMBP. Particularly in older adults, rMBP associated with α -adrenergic activity is reported to be closely correlated with multiple silent cerebral infarcts, which could be one of the mechanisms leading to a decrease in CBF-GM levels in our cohort⁵⁸. A decrease in resting CBF is thought to be a vital component of the mechanism by which sustained hypertension might impact cognitive functions in both clinical and animal models^{59,60}. It is thus crucial to better understand the link between BP and cognition to better understand the link between the different components of high BP and cognitive decline. Because high morning BP is found in patients with cerebrovascular diseases, we hypothesized that, in hypertensive subjects, rMBP may explain CBF-GM variations. Heterogeneity in the approaches to consider morning BP in studies attempting to establish the prognostic value of morning BP for cardiovascular disease is probably an important cause for the lack of results reproducibility in the literature. In the present study, we observed that the most sensitive rMBP method related to a CBF-GM decline was the morning-evening difference in SBP. This method is probably the most sensitive for CBF-GM because it is known to be more reproducible⁶¹.

Is rMBP a predictor of cognitive performance independently of BPV?

There is no specific study in the literature evaluating the link between rMBP and cognition. Nevertheless, previous studies have already associated morning hypertension with higher end-organ damage and loss of functional independence. For example, morning hypertension is associated with a higher stroke incidence, a decrease in functional independence, mild target organ damage and overall higher mortality^{14,62}. Besides, Guo et al.⁶³, described how in untreated hypertensive individuals, rMBP is significantly associated with mild target organ damage (characterized as a larger urinary albumin-to-creatinine ratio). Nishinaga et al.⁶², in a nine-year longitudinal cohort, observed that high

morning-evening differences (i.e. ≥ 15 mmHg) remained a significant determinant of survival and functional independence in treated hypertensive elderly subjects. Kario *et al.*¹⁴ reported that the relative risk for stroke events was 3.1 higher for large morning-evening differences as compared with hypertensive participants without this difference independently of the mean of morning and evening BPs. This is in agreement with the association found in the present study between morning-evening differences and CBF-GM in hypertensive individuals taking antihypertensive drugs and with controlled BP.

Several cross-sectional studies have revealed associations between BPV and impaired cognitive functions in patients with hypertension^{50,51, 64,65,66}. A longitudinal study demonstrated that in a five-year follow-up, increased systolic BPV (measured by 24-hour ABPM and defined as the coefficient of variation of SBP) was associated with a decline in performance in global cognition tasks in treated elderly hypertensives⁶⁶. There is substantial evidence associating a decline in executive function task performance (particularly cognitive flexibility) amongst hypertensive individuals. Indeed, Vicario *et al.*⁶⁷ demonstrated lower performances in cognitive flexibility in 65-80 years-old hypertensive individuals compared to normotensive ones. The Canadian Study of Health and Aging⁶⁸ showed executive dysfunction but not memory dysfunction amongst individuals with hypertension⁶⁸. Our previous study⁵ revealed worse scores on immediate and delayed recall as well as free recall tasks (all assessing episodic memory) in the treated elderly hypertensive group compared to their normotensive counterparts. We further observed that diurnal SBP loads (the percentage of diurnal SBP over 135 mmHg) are associated with lower scores in cognitive flexibility and processing speed tasks in the treated hypertensive group. Thus, higher BPV and diurnal SBP loads have been associated with a decrease in executive functions and processing speed.

These data may be related to an inconsistent BP-lowering effect of antihypertensive drugs over 24 hours^{48,69}. Since morning hypertension is associated with a decrease in functional independence, we hypothesized that a higher rMBP might specifically correlate with lower cognitive performance independently of 24 hours BPV. In the present study, a higher rMBP did not predict the level of cognitive performance for any targeted cognitive domain. However, it does not exclude long term impacts that we may observe in a longitudinal study.

Are Cerebral Blood Flow levels predictive of cognitive performance?

Chronic cerebral hypoperfusion has been associated with the development of cognitive decline in midlife adults⁷⁰. In individuals with cognitive dysfunctions, baseline CBF was significantly lower than in those performing better (31.2 ± 2.4 vs. 42.6 ± 5.9 mL/100 g/min, respectively). In an experimental model of chronic cerebral hypoperfusion, Shibata *et al.*⁷¹ reported that hypoperfusion was associated with worse working memory performances attributable to damage to the frontal-subcortical circuits. In contrast, in the present study, while CBF-GM was similar in normotensive and hypertensive individuals (51.1 ± 8.1 vs 50.2 ± 7.3 mL/100 g/min, respectively), CBF-GM correlated negatively with working and episodic memory performances in the hypertensive group. This phenomenon may be due to the fact that higher cerebral perfusion in hypertensive patients may reflect kidney or cerebral damages. Indeed, increased CBF was associated with worse cognitive performance in patients with end-stage renal disease⁷². Although renal failure was an exclusion criterion in the present study, the level of creatinine was significantly higher in the hypertensive group compared to the normotensive individuals. A compensatory mechanism to maintain advanced neural activities by increasing blood oxygen and energy metabolism may also explain the relationship between gray matter hyperperfusion and mild cognitive impairment⁷³. Supporting the hypothesis of a compensatory mechanism in the present study, activated flow during tasks has been reported to be lower in those doing well on cognitive tasks in normotensive individuals but with higher blood pressure and body mass index^{74,75}. It is thus possible that, in our cohort, a higher CBF in treated hypertensive patients is associated with end-organ damages or compensatory mechanisms to maintain neural activities.

The interactions of potassium and creatinine levels

In this sample, potassium and creatinine concentrations were associated with global cognition and working memory. This is especially interesting when considering the effect sizes. The role serum potassium plays in the cognitive performance of older adults treated for hypertension may be related to the vulnerability of older persons to hypokalemia. Kitzes *et al.*⁷⁶, suggested that older patients are more sensitive to hypokalemia because of reduced total exchangeable potassium linked to the aging process. Because of this, over the years, older hypertensive patients have received

therapy with potassium-sparing diuretics in monotherapy or in combination with other antihypertensives. DeLoach et al. (2018)⁷⁷, observed that patients treated with potassium-sparing diuretics and thiazides in monotherapy (adjusted hazard ratio [aHR] 0.09, 95 % confidence interval [CI] 0.01-0.41) displayed risk reduction of Alzheimer's disease and cognitive decline compared to those treated with other antihypertensive drugs without potassium-sparing diuretics (aHR 0.76, 95 % CI 0.49-1.15)⁷⁷. Besides, Ibrahim et al. (2018)⁷⁸, reported positive correlations between serum potassium and global cognition, but they studied patients with prevalent hemodialysis. In a murine model of Alzheimer's disease, an increase in serum potassium leads to an improvement in cognitive performance possibly because of a recovery in the hippocampal synaptic transmission and plasticity after a decrease in the expression of inflammation markers like IL-6⁷⁹.

The negative correlation between creatinine levels and cognition in older adults might have to do with altered renal functions and its progression into chronic kidney disease⁸⁰. Creatinine is well reported as a commonly used biomarker of kidney function⁸⁰. Although our sample included healthy hypertensive older adults with controlled BP, there were baseline differences in the serum creatinine levels but within normal clinical levels. These differences could suggest that in the hypertensive group individuals already had some degree of silent decline in kidney function⁸¹. This is important as studies analyzing the impact of kidney function in different cognitive domains, showed that a reduction in kidney function (as calculated by the estimated glomerular filtration rate) was associated with a decline in episodic and working memory but not processing speed and visuospatial abilities in older adults⁸². These results support our findings. However, because of the cross-sectional nature of this study, a prospective trial is needed to further understand these relationships.

Limitations

This study is subject to limitations, particularly concerning sample size and its difference in group sizes. Large effect sizes compensated for the underpower induced by this small sample and allowed us to find significant results, so there are grounds to propose further research into this line of work. Nevertheless, the sample size also makes our cohort more sensitive to outliers, and as such more difficult to generalize to the larger population.

A longitudinal study with a large sample size could allow for a more in-depth comparison between the different yet correlated BP measures, and for testing a mediation pathway with CBF as the mediator of the rMBP-cognition relationship. The study presents evidence of associations between rMBP/CBF-GM, and CBF-GM/cognitive performance, but it is limited in its ability to demonstrate the progression of these variables as well as the cause-effect relationships due to its cross-sectional nature. Future studies should incorporate a longitudinal approach to better assess the progression of the effect of rMBP on CBF levels and cognition. The strengths of this study are its novelty, its homogeneity in terms of ethnicity and age, and its large effect sizes.

3.6. CONCLUSIONS

We found that rMBP negatively correlated with CBF-GM in hypertensive individuals. Specifically, morning-evening difference in BP revealed to be the most sensitive method related to CBF-GM among other approaches for calculating the rMBP. These findings support our hypothesis that high rMBP is associated with lower levels of CBF-GM. Incidentally, CBF-GM levels in our cohort could independently predict working and episodic memory task performances in hypertensive individuals with controlled BP receiving an antihypertensive treatment. Nevertheless, contrary to our a priori hypothesis this was a negative association. To our knowledge, this is the first study that demonstrates these relationships.

Perspectives

While multiple efforts have concentrated on the benefits of antihypertensive treatments for reducing cardiovascular risk in older adults with hypertension, the efficiency of these treatments to prevent cognitive decline is not convincing. The multidimensional aspects of hypertension need the question to be tackled from different perspectives. One of them is the circadian control of BP. The present study concentrated on how high rMBP correlates with CBF in hypertensive older adults and, in turn, how CBF correlates with cognitive performances in this cohort. Future efforts should explore prospectively the relationship between rMBP-CBF and CBF-cognition, including a larger spectrum of age and comorbidities. In addition, although morning BP is not associated with sleep quality, it could be affected by sleep-disordered breathing⁸⁹. Thus, future studies should include polysomnography

and sleep questionnaires. Results from this study open a new line of questions about the role-specific antihypertensive medications play on high rMBP, CBF-GM, and cognitive abilities. Finally, future research should also take into consideration the effect of biological sex on these parameters.

3.7. ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank nurses Martine Gauthier and Hélène L'Archev  que from the IRCM for their invaluable help with data acquisition, P  n  lope S  vigny-Dupont from the Neuropsychology of Aging Lab (CRIUGM), and Antoine Langeard from LESCA (MHI) for their help with the neuropsychological tests, Annie Lemieux for her assistance with data statistical analysis, and Diane Vallerand from the Laboratory of Cerebrovascular Pharmacology at the *Université de Montréal*.

3.8. SOURCES OF FUNDING

Hélène Girouard was the holder of a new investigator award from the *Fonds de Recherche du Québec-Santé* (FRSQ) and the Heart and Stroke Foundation of Canada (HSFC). Adrián Noriega de la Colina was supported by Doctoral Fellowships from the FRQS, the *Société Québécoise d'Hypertension Artérielle* (SQHA), and the *Centre de recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal* (CRIUGM). Atef Badji was supported by a TransMedTech excellence scholarship. This study was supported by the CRIUGM, the Merck Sharp & Dohme Corp Program of the Faculty of Medicine of the Université de Montréal, the Canadian Institutes of Health Research (CIHR), and the Québec Bio-Imaging Network (QBIN).

3.9. CONFLICTS OF INTEREST

There are no conflicts of interest.

3.10. REFERENCES

1. Collaboration NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet*. 2017;389(10064):37-55.
2. Chen PH, Cheng SJ, Lin HC, Lee CY, Chou CH. Risk Factors for the Progression of Mild Cognitive Impairment in Different Types of Neurodegenerative Disorders. *Behav Neurol*. 2018;2018:6929732.
3. Iadecola C, Gottesman RF. Neurovascular and Cognitive Dysfunction in Hypertension. *Circ Res*. 2019;124 (7):1025-1044.
4. The SPRINT Research Group, Wright JT, Jr., Williamson JD, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103-2116.
5. Noriega de la Colina A, Wu R, Desjardins-Crépeau L, et al. Diurnal blood pressure loads are associated with lower cognitive performances in controlled-hypertensive elderly individuals. *J Hypertens*. 2019;37(11):2168-2179.
6. Nardin C, Rattazzi M, Pauletto P. Blood Pressure Variability and Therapeutic Implications in Hypertension and Cardiovascular Diseases. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2019;26(5):353-359.
7. Gooch JL, Sharma AC. Targeting the immune system to treat hypertension: where are we? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014;23(5):473-479.
8. Briet M, Schiffrin EL. Treatment of arterial remodeling in essential hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2013;15(1):3-9.
9. Lipsitz LA, Gagnon M, Vyas M, et al. Antihypertensive therapy increases cerebral blood flow and carotid distensibility in hypertensive elderly subjects. *Hypertension*. 2005;45 (2):216-221.
10. Madin K, Iqbal P. Twenty four hour ambulatory blood pressure monitoring: a new tool for determining cardiovascular prognosis. *Postgrad Med J*. 2006;82(971):548-551.
11. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial

hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281-1357.

12. Piper MA, Evans CV, Burda BU, Margolis KL, O'Connor E, Whitlock EP. Diagnostic and predictive accuracy of blood pressure screening methods with consideration of rescreening intervals: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2015;162(3):192-204.

13. Sheppard JP, Hodgkinson J, Riley R, Martin U, Bayliss S, McManus RJ. Prognostic significance of the morning blood pressure surge in clinical practice: a systematic review. *Am J Hypertens*. 2015;28(1):30-41.

14. Kario K, Ishikawa J, Pickering TG, et al. Morning hypertension: the strongest independent risk factor for stroke in elderly hypertensive patients. *Hypertens Res*. 2006;29(8):581-587.

15. Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, et al. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline: the Ohasama study. *Hypertension*. 2006;47 (2):149-154.

16. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation*. 2003;107 (10):1401-1406.

17. Gosse P, Schumacher H. Early morning blood pressure surge. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2006;8(8):584-589.

18. Kario K. Morning surge in blood pressure and cardiovascular risk: evidence and perspectives. *Hypertension*. 2010;56 (5):765-773.

19. Spence JD, Hammond R. Hypertension and Stroke. In: Girouard H, ed. *Hypertension and the Brain as End-Organ Target*. Springer International Publishing Switzerland 2016; 2016:39-54.

20. Chadachan VM, Ye MT, Tay JC, Subramaniam K, Setia S. Understanding short-term blood-pressure-variability phenotypes: from concept to clinical practice. *Int J Gen Med*. 2018;11:241-254.

21. Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Assessment and management of blood-pressure variability. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(3):143-155.
22. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25(6):1105-1187.
23. Kario K, Ishikawa J. Exaggerated morning surge in blood pressure in hypertension. *Am J Hypertens*. 2006;19 (10):1018.
24. Iadecola C, Yaffe K, Biller J, et al. Impact of Hypertension on Cognitive Function : A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2016;68 (6):e67-e94.
25. Jennings JR, Muldoon MF, Ryan C, et al. Reduced cerebral blood flow response and compensation among patients with untreated hypertension. *Neurology*. 2005;64(8):1358-1365.
26. Leeuwis AE, Smith LA, Melbourne A, et al. Cerebral Blood Flow and Cognitive Functioning in a Community-Based, Multi-Ethnic Cohort: The SABRE Study. *Front Aging Neurosci*. 2018;10:279.
27. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2014;32(7):1359-1366.
28. Shimamoto K, Ando K, Fujita T, et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2014). *Hypertens Res*. 2014;37(4):253-390.
29. Nerenberg KA, Zarnke KB, Leung AA, et al. Hypertension Canada's 2018 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. *Can J Cardiol*. 2018;34(5):506-525.
30. Cloutier L, Daskalopoulou SS, Padwal RS, et al. A New Algorithm for the Diagnosis of Hypertension in Canada. *Can J Cardiol*. 2015;31(5):620-630.

31. Parati G, Luscher TF, Ochoa JE. Short-Term Blood Pressure Variability. In: Mancia G, Grassi G, Tsioufis K, Dominiczak A, Rosei EA, eds. *Manual of Hypertension of the European Society of Hypertension*. Third ed. Boca Raton: CRC Press; 2019:209-216.
32. Desjardins-Crepeau L, Berryman N, Vu TT, et al. Physical functioning is associated with processing speed and executive functions in community-dwelling older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2014;69(6):837-844.
33. Tombaugh TN, McIntyre NJ. The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc*. 1992;40 (9):922-935.
34. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53 (4):695-699.
35. Ryan JJ, Sattler JM, Lopez SJ. Age effects on Wechsler Adult Intelligence Scale-III subtests. *Arch Clin Neuropsychol*. 2000;15(4):311-317.
36. Axelrod BN, Ryan JJ. Prorating Wechsler Adult Intelligence Scale-III summary scores. *J Clin Psychol*. 2000;56(6):807-811.
37. Schoenberg MR, Dawson KA, Duff K, Patton D, Scott JG, Adams RL. Test performance and classification statistics for the Rey Auditory Verbal Learning Test in selected clinical samples. *Arch Clin Neuropsychol*. 2006;21(7):693-703.
38. Wu WC, Fernandez-Seara M, Detre JA, Wehrli FW, Wang J. A theoretical and experimental investigation of the tagging efficiency of pseudocontinuous arterial spin labeling. *Magn Reson Med*. 2007;58(5):1020-1027.
39. Marques JP, Gruetter R. New developments and applications of the MP2RAGE sequence--focusing the contrast and high spatial resolution R1 mapping. *PLoS One*. 2013;8(7):e69294.
40. Liu TT, Wong EC. A signal processing model for arterial spin labeling functional MRI. *Neuroimage*. 2005;24(1):207-215.
41. Alsop DC, Detre JA, Golay X, et al. Recommended implementation of arterial spin-labeled perfusion MRI for clinical applications: A consensus of the ISMRM perfusion study

- group and the European consortium for ASL in dementia. *Magn Reson Med*. 2015;73(1):102-116.
42. Avants BB, Tustison NJ, Song G, Cook PA, Klein A, Gee JC. A reproducible evaluation of ANTs similarity metric performance in brain image registration. *Neuroimage*. 2011;54(3):2033-2044.
43. Ding J, Davis-Plourde KL, Sedaghat S, et al. Antihypertensive medications and risk for incident dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies. *Lancet Neurol*. 2020;19(1):61-70.
44. Forte G, De Pascalis V, Favieri F, Casagrande M. Effects of Blood Pressure on Cognitive Performance : A Systematic Review. *J Clin Med*. 2019;9 (1).
45. Muela HC, Costa-Hong VA, Yassuda MS, et al. Hypertension Severity Is Associated With Impaired Cognitive Performance. *J Am Heart Assoc*. 2017;6 (1).
46. Vazirinejad R, Mirmotalebi M, Bageri M, et al. Age-Related Effect of Antihypertensive Treatment on Cognitive Performance: Is it Better Preventing Dementia in Older Age? *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2019;34(7-8):486-491.
47. Elias MF, Torres RV, Davey A. Clinical Trials of Blood Pressure Lowering and Antihypertensive Medication: Is Cognitive Measurement State-of-the-Art? *Am J Hypertens*. 2018;31(6):631-642.
48. Imai Y, Nishiyama A, Sekino M, et al. Characteristics of blood pressure measured at home in the morning and in the evening: the Ohasama study. *J Hypertens*. 1999;17(7):889-898.
49. Zakopoulos NA, Tsivgoulis G, Barlas G, et al. Time rate of blood pressure variation is associated with increased common carotid artery intima-media thickness. *Hypertension*. 2005;45 (4):505-512.
50. Sogunuru GP, Kario K, Shin J, et al. Morning surge in blood pressure and blood pressure variability in Asia: Evidence and statement from the HOPE Asia Network. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019;21(2):324-334.
51. Parati G, Stergiou GS, Dolan E, Bilo G. Blood pressure variability: clinical relevance and application. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20(7):1133-1137.

52. Mena LJ, Felix VG, Melgarejo JD, Maestre GE. 24-Hour Blood Pressure Variability Assessed by Average Real Variability: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(10).
53. de Heus RAA, Olde Rikkert MGM, Tully PJ, Lawlor BA, Claassen J, Group NS. Blood Pressure Variability and Progression of Clinical Alzheimer Disease. *Hypertension.* 2019;74(5):1172-1180.
54. Tully PJ, Yano Y, Launer LJ, et al. Association Between Blood Pressure Variability and Cerebral Small-Vessel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(1):e013841.
55. Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancia G. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens.* 1987;5(1):93-98.
56. Yano Y, Hoshida S, Inokuchi T, Kanemaru Y, Shimada K, Kario K. Association between morning blood pressure surge and cardiovascular remodeling in treated elderly hypertensive subjects. *Am J Hypertens.* 2009;22(11):1177-1182.
57. Marfella R, Siniscalchi M, Nappo F, et al. Regression of carotid atherosclerosis by control of morning blood pressure peak in newly diagnosed hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 2005;18(3):308-318.
58. Kario K. Morning surge and variability in blood pressure: a new therapeutic target? *Hypertension.* 2005;45(4):485-486.
59. Santisteban MM, Iadecola C. Hypertension, dietary salt and cognitive impairment. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2018;38(12):2112-2128.
60. Wiesmann M, Zerbi V, Jansen D, et al. A Dietary Treatment Improves Cerebral Blood Flow and Brain Connectivity in Aging apoE4 Mice. *Neural Plast.* 2016;2016:6846721.
61. Stergiou GS, Mastorantonakis SE, Roussias LG. Morning blood pressure surge: the reliability of different definitions. *Hypertens Res.* 2008;31(8):1589-1594.
62. Nishinaga M, Takata J, Okumiya K, Matsubayashi K, Ozawa T, Doi Y. High morning home blood pressure is associated with a loss of functional independence in the community-dwelling elderly aged 75 years or older. *Hypertens Res.* 2005;28(8):657-663.

63. Guo QH, Cheng YB, Zhang DY, et al. Comparison Between Home and Ambulatory Morning Blood Pressure and Morning Hypertension in Their Reproducibility and Associations With Vascular Injury. *Hypertension*. 2019;74 (1):137-144.
64. Parati G, Ochoa JE, Salvi P, Lombardi C, Bilo G. Prognostic value of blood pressure variability and average blood pressure levels in patients with hypertension and diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36 Suppl 2:S312-324.
65. Lodhi HA, Peri-Okonny PA, Schesing K, et al. Usefulness of Blood Pressure Variability Indices Derived From 24-Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Detecting Autonomic Failure. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(7):e010161.
66. McDonald C, Pearce MS, Kerr SR, Newton JL. Blood pressure variability and cognitive decline in older people: a 5-year longitudinal study. *J Hypertens*. 2017;35(1):140-147.
67. Vicario A, Martinez CD, Baretto D, Diaz Casale A, Nicolosi L. Hypertension and cognitive decline: impact on executive function. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2005;7(10):598-604.
68. Oveisgharan S, Hachinski V. Hypertension, executive dysfunction, and progression to dementia: the canadian study of health and aging. *Arch Neurol*. 2010;67(2):187-192.
69. Imai Y, Obara T, Asamaya K, Ohkubo T. The reason why home blood pressure measurements are preferred over clinic or ambulatory blood pressure in Japan. *Hypertens Res*. 2013;36(8):661-672.
70. Kitagawa K, Oku N, Kimura Y, et al. Relationship between cerebral blood flow and later cognitive decline in hypertensive patients with cerebral small vessel disease. *Hypertens Res*. 2009;32(9):816-820.
71. Shibata M, Yamasaki N, Miyakawa T, et al. Selective impairment of working memory in a mouse model of chronic cerebral hypoperfusion. *Stroke*. 2007;38(10):2826-2832.
72. Cheng BC, Chen PC, Chen PC, et al. Decreased cerebral blood flow and improved cognitive function in patients with end-stage renal disease after peritoneal dialysis: An arterial spin-labelling study. *Eur Radiol*. 2019;29(3):1415-1424.

73. Wang X, Ding D, Zhao Q, et al. Brain hemodynamic changes in amnesic mild cognitive impairment measured by pulsed arterial spin labeling. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(5):4348-4356.
74. Braskie MN, Small GW, Bookheimer SY. Vascular health risks and fMRI activation during a memory task in older adults. *Neurobiol Aging*. 2010;31(9):1532-1542.
75. Chuang YF, Eldreth D, Erickson KI, et al. Cardiovascular risks and brain function: a functional magnetic resonance imaging study of executive function in older adults. *Neurobiol Aging*. 2014;35(6):1396-1403.
76. Kitzes R, Cohen L, Rosenfeld J. *Neuropsychiatric Manifestations of Hypokalemia*. 1979; Berlin, Heidelberg.
77. DeLoach T, Beall J. Diuretics: A possible keystone in upholding cognitive health. *Ment Health Clin*. 2018;8 (1):33-40.
78. Ibrahim M, Hebah H, Behairy M, Gouda K, Abdo T. FP646. Study of relation of serum potassium to cognitive function impairment in prevalent hemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2018;33(suppl_1):i262-i262.
79. Cisternas P, Lindsay CB, Salazar P, et al. The increased potassium intake improves cognitive performance and attenuates histopathological markers in a model of Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1852(12):2630-2644.
80. Gowda S, Desai PB, Kulkarni SS, Hull VV, Math AA, Vernekar SN. Markers of renal function tests. *N Am J Med Sci*. 2010;2(4):170-173.
81. Provenzano M, Coppolino G, Faga T, Garofalo C, Serra R, Andreucci M. Epidemiology of cardiovascular risk in chronic kidney disease patients: the real silent killer. *Rev Cardiovasc Med*. 2019;20(4):209-220.
82. Buchman AS, Tanne D, Boyle PA, Shah RC, Leurgans SE, Bennett DA. Kidney function is associated with the rate of cognitive decline in the elderly. *Neurology*. 2009;73(12):920-927.
83. Li X, Li J, Liu K, et al. Association between sleep disorders and morning blood pressure in hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens*. 2018;40(4):337-343.

84. Mitchell GF, van Buchem MA, Sigurdsson S, et al. Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function: the Age, Gene/Environment Susceptibility--Reykjavik study. *Brain*. 2011;134(Pt 11):3398-3407.

Table 1. Cohort characterization for normotensives and hypertensives *Tableau 5*

Measurement	All n = 84	Normotensives n = 51	Hypertensives n = 33	p-value
General				
Age (y)†	68.94 (4.21)	68.72 (3.80)	69.27 (4.83)	.565
Sex†	Male 39.3%	Male 31.4%	Male 51.5%	.072
Education†	16.25 (3.06)	15.90 (2.88)	16.79 (3.29)	.196
Height (m)†	1.64 (0.08)	1.64 (0.08)	1.65 (0.09)	.478
Weight (Kg)†	72.82 (13.90)	71.34 (13.53)	75.11 (14.35)	.227
BMI (Kg/m ²)‡	26.92 (4.05)	26.49 (3.99)	27.59 (4.11)	.226
Blood sample measures‡				
Glucose (mmol/L)	5.08 (0.45)	5.04 (0.43)	5.14 (0.48)	.471
Triglycerides (mmol/L)	1.32 (0.71)	1.39 (0.83)	1.21 (0.47)	.197
Creatinine (µmol/L)	73.88 (18.12)	69.48 (15.44)	80.68 (20.02)	.039
Sodium (mmol/L)	139.56 (2.32)	139.32 (2.44)	139.94 (2.10)	.174
Potassium (mmol/L)	4.50 (0.43)	4.57 (0.42)	4.37 (0.43)	.027
Calcium (mg/dL)	2.44 (0.49)	2.50 (0.63)	2.36 (0.70)	.176
Total Cholesterol (mmol/L)	5.32 (0.91)	5.41 (0.95)	5.20 (0.85)	.621
Blood Pressure§				
24-hours SBP (mmHg)	126.92 (11.54)	124.04 (11.88)	131.36 (9.55)	.011
24-hours DBP (mmHg)	75.01 (9.16)	73.04 (6.86)	78.06 (11.32)	.069
24-hours MAP (mmHg)	92.655 (9.01)	91.16 (7.90)	94.97 (10.20)	.091
24-hours HR (bpm)	69.33 (8.56)	69.69 (8.03)	68.79 (9.42)	.730
Office SBP (mmHg)	128.49 (16.36)	126.25 (17.36)	131.95 (14.25)	.081
Office DBP (mmHg)	75.50 (10.04)	75.86 (10.54)	74.94 (9.35)	.201
Morning SBP (mmHg)	121.43 (14.88)	117.55 (15.26)	127.41 (12.23)	.006
Evening SBP (mmHg)	120.81 (14.00)	117.82 (14.29)	125.43 (12.39)	.023
Blood Pressure Variability (%)	9.50 (1.91)	9.51 (1.94)	9.48 (1.91)	.743
Morning-Evening differences in BP (mmHg)	.66 (11.21)	-.20 (12.19)	20.73 (11.32)	.495
Cerebral Blood Flow in Gray Matter				
(mL/100 g/min)	50.76 (8.07)	51.06 (8.60)	50.28 (7.28)	.707

*Red: $p < 0.05$. †t-Test. ‡ANCOVA: controlling for sex & age. §ANCOVA: controlling for sex, age, potassium, and creatinine. **SBP**: Systolic Blood Pressure, **DBP**: Diastolic Blood Pressure. **BMI**: Body Mass Index. **Education** : years of formal schooling. Mean (SD).

Table 2. Linear Regression Models using relative morning blood pressure to predict Cerebral Blood Flow in Gray Matter.

Model	All Sample (n=84)				Normotensives (n=51)				Hypertensives* (n=33)			
	R ²	ΔR ²	p-value ΔF	p-value Model	R ²	ΔR ²	p-value ΔF	p-value Model	R ²	ΔR ²	p-value ΔF	p-value Model
CBF-GM												
age, sex, BMI, potassium, creatinine, BPV	.134	.134	.078	.078	.234	.234	.057	.057	.182	.182	.467	.467
+ morning-evening difference in BP	.184	.050	.034	.026	.246	.012	.412	.077	.264	.082	.108	.299

Blue: $p < .05$; **Red:** p -value of F-change $< .05$ // $\Delta R^2 = R^2$ change; **p-value ΔF** = p -value of F change.

*Hypertensive older adults taking antihypertensive drugs with controlled blood pressure. **CBF-GM** :

Cerebral Blood Flow in Gray Matter. **Education** : years of formal schooling. **BMI:** Body Mass Index.

BPV: Blood Pressure Variability.

Table 3. Summary of Regression Analyses Predicting Cognitive Composite Scores *Tableau 6*

Cognitive Composite Score	All Sample (n=84)				Normotensives (n=51)				Hypertensives* (n=33)			
	R ₂	ΔR ₂	p-value ΔF	p-value Model	R ₂	ΔR ₂	p-value ΔF	p-value Model	R ₂	ΔR ₂	p-value ΔF	p-value Model
Global Cognition												
age, sex, and education,	.109	.109	.041	.041	.173	.173	.034	.034	.053	0.53	.748	.748
+ potassium, and creatinine,	.232	.123	.006	.002	.238	.065	.173	.034	.392	.339	.012	.059
+ cerebral blood flow†.	.233	.001	.740	.005	.238	.000	.884	.063	.436	.044	.239	.063
Working Memory												
age, sex, and education,	.059	.059	.203	.203	.143	.143	.076	.076	.099	.099	.415	.415
+ potassium, and creatinine,	.173	.114	.009	.015	.168	.025	.543	.157	.294	.195	.048	.102
+ cerebral blood flow†.	.185	.012	.308	.019	.185	.017	.363	.187	.437	.143	.021	.021
Episodic Memory												
age, sex, and education,	.125	.125	.021	.021	.142	.142	.103	.103	.131	.131	.260	.260
+ potassium, and creatinine,	.161	.035	.235	.028	.149	.008	.846	.271	.252	.121	.142	.158
+ cerebral blood flow†.	.174	.013	.292	.034	.150	.000	.917	.389	.375	.123	.036	.049
Executive Functions												
age, sex, and education,	.017	.017	.703	.703	.053	.053	.459	.459	.061	061	.606	.606
+ potassium, and creatinine,	.064	.047	.149	.384	.064	.011	.769	.688	.139	.079	.306	.511
+ cerebral blood flow†.	.660	.002	.677	.492	.105	.041	.163	.531	.230	.091	.091	.293
Processing Speed												
age, sex, and education,	.048	.048	.345	.345	.022	.022	.824	.824	.260	.260	.069	.069
+ potassium, and creatinine,	.052	.004	.883	.620	.038	.015	.740	.912	.292	.032	.631	.171
+ cerebral blood flow†.	.052	.000	.973	.745	.085	.048	.173	.747	.339	.047	.247	.170

*Hypertensive older adults taking antihypertensive drugs with controlled blood pressure. †Cerebral Blood Flow in Gray Matter. **Education** : years of formal schooling. **Blue**: $p < .05$; **Red**: p -value of F-change $< .05$ // $\Delta R^2 = R^2$ change; **p-value ΔF** = p -value of F change.

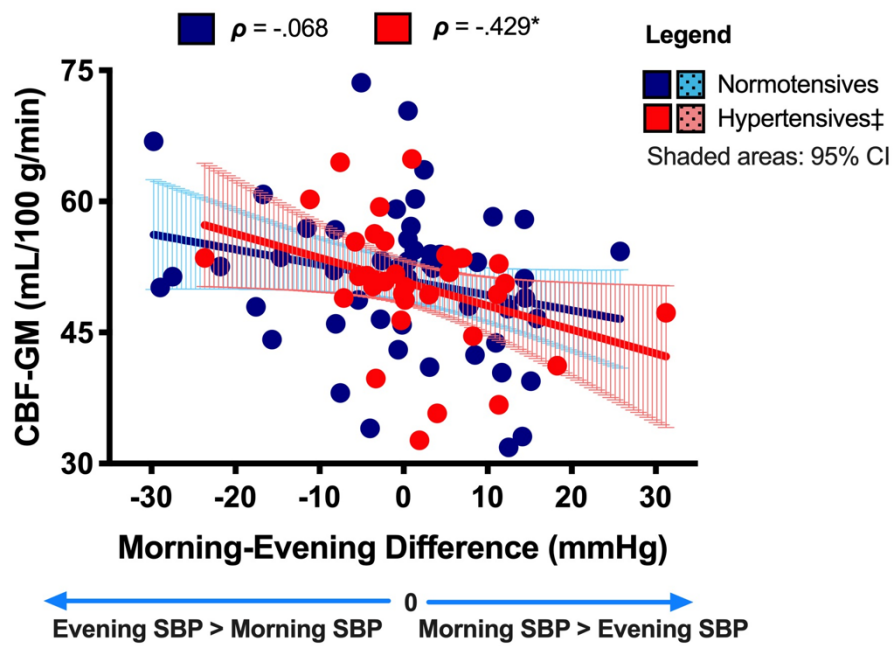


Figure 1. Relative Morning Blood Pressure variables and Cerebral Blood Flow in Gray Matter.

Scatterplot between selected rMBP variables and CBF-GM.

ρ = Spearman's rho adjusted for age, sex, BMI, 24h mean SBP, potassium, and creatinine

*Significant correlation $p < 0.05$. †Shaded areas around the mean represent the 95% confidence interval (CI). ‡Hypertensives treated and controlled for blood pressure. **CBF-GM** : Cerebral Blood Flow in Gray Matter. **SBP**: Systolic Blood Pressure. **LN** : Lowest Nighttime. **rMBP**: Relative Morning Blood Pressure.

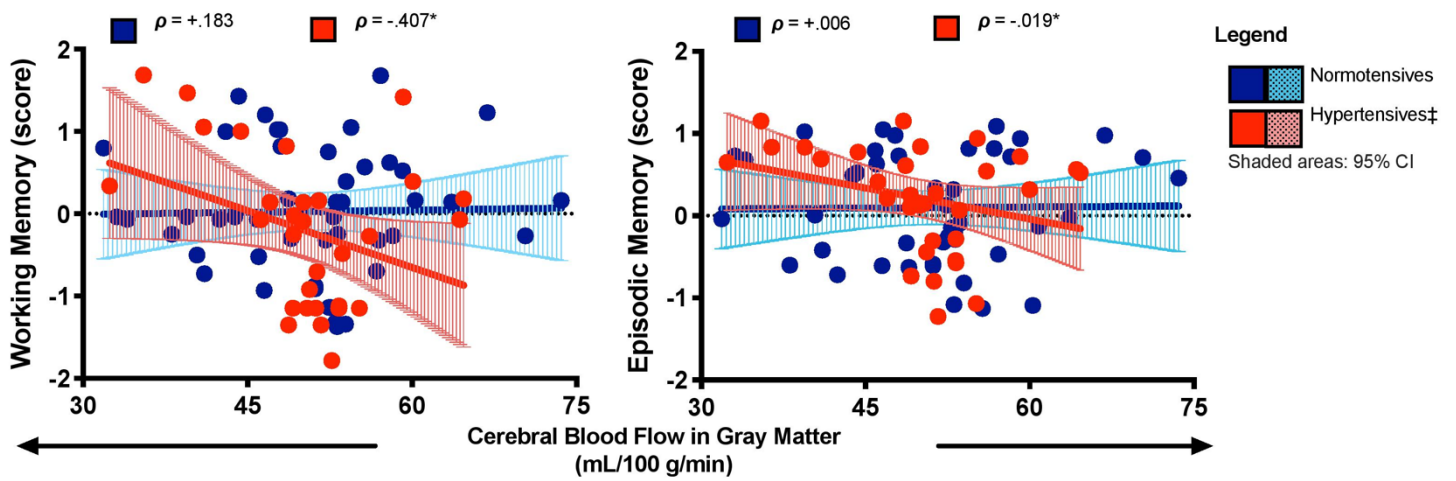


Figure 2. Cerebral Blood Flow in Gray Matter and Cognition.

Scatterplot between CBF-GM and selected cognitive functions by groups.

ρ = Spearman's rho adjusted for age, sex, education, potassium, and creatinine.

*Significant correlation $p < 0.05$. †Shaded areas around the mean represent the 95% confidence interval (CI). ‡Hypertensives treated and controlled for blood pressure.

CHAPITRE IV

ARTICLE 3. IMPACT OF SEX AND ANTIHYPERTENSIVE MEDICATION ON GLOBAL COGNITION IN PRIMARY CARE OLDER ADULTS

Référence : Noriega de la Colina A, Vasiliadis HM, Berbiche D, Bherer L, Kaushal N, Girouard H. Impact of sex and antihypertensive medication on global cognition in primary care older adults. (2021).

Impact of sex and antihypertensive medication on global cognition in primary care older adults

Adrián Noriega de la Colina^{a, b, f, i, j},

Helen Maria Vasiliadis^{c, d},

Djamal Berbiche^{c, d},

Louis Bherer^{a, e, f},

Navin Kaushal^g,

Hélène Girouard^{a, h, i, j}.

- a. Centre de recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal (CRIUGM), Montréal, Québec, Canada
- b. Department of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Québec, Canada
- c. Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Sherbrooke, Longueuil, Québec, Canada.
- d. Charles-Le Moyne Innovations in Health Research Center CR-CSIS, University of Sherbrooke, Longueuil, Québec, Canada.
- e. Department of Medicine, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montréal, Canada.
- f. Montreal Heart Institute (MHI), Montréal, Canada.
- g. Department of Health Sciences, School of Health and Human Sciences, Indiana University, Indianapolis, Indiana
- h. Department of Pharmacology and Physiology, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Québec, Canada
- i. Groupe de Recherche sur le Système Nerveux Central (GRSNC)
- j. Centre interdisciplinaire de recherche sur le cerveau et l'apprentissage (CIRCA)

4.1. ABSTRACT

BACKGROUND : Hypertension is one of the strongest modifiable risk factors for the development of cognitive impairment and dementia. However, there are conflicting reports regarding which class of antihypertensive medication is the best for reducing the risk of cognitive decline. The objective of this study is to determine whether sex determines the pharmacological therapy that is the most effective in preserving cognitive outcomes.

METHODS and RESULTS: Data came from a longitudinal survey of older adults (aged >65 years), the Senior's Health and Health Services Use (ESA Services Study). A total of 1607 participants, who underwent the Mini-Mental State Examination (MMSE) at baseline (T1) and repeated the test three (T2) and four years (T3) after baseline, were included in the study. Participants were recruited between 2011 and 2013 in primary care practices in the province of Québec, Canada. At baseline, 56.9% of participants were women and 62.04% reported taking antihypertensive drugs. Women had higher mean MMSE scores than men regardless of their blood pressure status, even though men had more years of formal education (10.65 vs 11.74 years, $p < .001$). Compared to normotensive individuals, hypertensive women had the highest mean MMSE score at each time point (T1 28.591 (SE .064); T2 28.282 (SE .118); T3 28.524 (SE .119)), while hypertensive men had the worst (T1 28.038 (SE .070); T2 27.694 (SE .125); 27.809 (SE .128)). Women taking angiotensin II receptor antagonists (ARBs) showed the highest MMSE scores ($p < .003$), and men taking diuretics and other antihypertensives had lowest MMSE scores ($p < .001$) after a 3 year follow-up. Combination therapy of two or three antihypertensives drugs was associated with higher scores in women at T1 and T2 ($p < .001$). In men, the use of three antihypertensives showed a sharp decrease in MMSE scores from T1 to T3 ($p < .001$).

CONCLUSIONS : Sex differences in global cognition outcomes in older adults are in part due to the heterogeneity in effects related to the type and number of antihypertensive drugs used. Therefore, effective antihypertensive treatment should consider the impact of sex to optimize the effect of pharmacological interventions on cognition.

4.2. INTRODUCTION

Arterial hypertension is one of the strongest modifiable risk factors for the development of cognitive decline and/or dementia^{1,2}. Management of elevated blood pressure (BP) is considered an important focus for the prevention of cognitive decline and dementia^{3,4,5}. Research from the past two decades has made clear that arterial hypertension can have an impact on brain structure and cerebrovascular functionality^{6,7,8,10}. Nevertheless, the interactions between arterial hypertension and cognition are complex and multifactorial^{11,12}.

Indeed, over the years several factors have been identified as contributing to impact this relationship: age, adherence and response to medication, class of antihypertensive drugs, comorbidities, hypertension chronicity, and sex to name a few^{11,12}. Since elevated BP affects both sexes differently¹¹, the choice of medication should consider sex dimorphism. When considering sex, both the choice of antihypertensive drug¹³ and whether monotherapy or combination therapy are indicated, will produce very different clinical outcomes¹⁴. While currently there is no substantial evidence to make definite recommendations based on sex, epidemiological studies have shown that there are important differences in treatment between men and women regarding the type of intervention (pharmacological vs non-pharmacological), the choice of medication and dosage, to cite a few¹⁵. Women seem to be more likely treated pharmacologically^{16,17}. Among the antihypertensive drugs of choice, women were more often prescribed diuretics, while men were more frequently treated with β -blockers (BB), Angiotensin Converting Enzyme-inhibitors (ACEi) and calcium channel blockers (CCB)¹⁵. These differences could be explained by the increased risk of ACEi-related cough in women¹⁸, as by the potential beneficial effects of thiazides on bone mineral density in postmenopausal women^{19,20}. When observing prescriptions by specific diseases, men are more likely to be treated with ACEi overall, but women were more likely to be treated with Angiotensin II Receptor Blockers (ARBs) or aldosterone antagonists in cases of cerebrovascular disease and with diuretics or aldosterone antagonists in cases of ischemic heart disease²¹. While these sex differences in the prescription of antihypertensive drugs have achieved to a certain point, BP control and reduction in the incidence of major cardiovascular events, their role in reducing the risk of cognitive impairment and dementia is still not clear^{22,23}. The goal of this study was to determine the impact of sex on the effects of different antihypertensive drugs classes, whether in monotherapy or in combination

therapy, on the global cognition scores of older adults to identify the most appropriate medication regime in men and women.

4.3. MATERIALS AND METHODS

4.3.1 Study Sample

Data came from the longitudinal survey on Senior's Health and Health Services Use, "*Enquête sur la santé des aînés-Services*" (ESA - Services), consisting of a convenience sample of 1811 older adults aged over 65 years, recruited in primary care practices between 2011 and 2013 in one of the largest health administrative regions of the province of Québec covering approximately 1,555,000 inhabitants. A list of 744 general practitioners working full-time in the selected region was contacted, of which 409 agreed to participate in the study. The methodology has been already published in detail²⁴.

Participant data from ESA-Services health survey was combined with their outpatient and inpatient health administrative data from the *Régie de l'Assurance Maladie du Québec* (RAMQ) (i.e. patients' provincial health records), Québec's public health insurance plan, where residents are covered for practically all medical consultations with physicians. The ESA-Services study was approved by the CIUSSS-*Estrie* of the University of Sherbrooke's hospital center ethics committee review board, and all participants gave written consent.

Global cognition was assessed in the 1811 participants recruited in the trial with the Mini Mental State Examination (MMSE)²⁵, which was taken at baseline (T1), three years from T1 (T2) and four years from T1 (T3). Possible MMSE scores range between 0 and 30 points. Thirty-eight participants were excluded from statistical analysis because their MMSE scores were below the education-adjusted cut-off⁴ (score <22 for <7 years education, score <24 for 8 to 11 years education, score <25 for high school graduate, and score <26 for any education beyond high school) which corresponds to mild dementia. From these participants, 1642 had given consent to access their health administrative data. Finally, 1607 participants had complete data and were included in the study at Time 1 (T1). From participants interviewed at baseline (T1), 991 individuals had complete data and were successfully followed 3 years later (T2), and 616 individuals were followed 4 years after baseline (T3). Among the losses to follow-up, 139 participants died in the 3 years following baseline,

and the remaining were no longer interested in pursuing participation or their health condition precluded them from completing the interview.

4.3.2 Physical Conditions

The self-reported presence of a chronic disorder, as diagnosed by a physician, was based on a list of 20 medical conditions. The presence of either a self-reported or physician diagnosed chronic disorder has been previously presented ([PMID: 31200651](#))²⁶. The disorders as formulated to the participants included the following: (1) high blood pressure, (2) arthritis or rheumatic disorders, (3) heart disease, (4) eye diseases (glaucoma or cataracts), (5) musculoskeletal disorders (including back pain), (6) gastrointestinal diseases (functional disorders, gastric or duodenal ulcers), (7) endocrine disorders (thyroidopathies and goiters), (8) metabolic disorders (vitamin B12 deficiency), (9) diabetes, (10) anemia, (11) hypercholesterolemia, (12) respiratory disorders (asthma, emphysema, persistent cough, or chronic bronchitis), (13) liver diseases, (14) kidney diseases or urinary disorders (prostate), (15) dermatological conditions (skin allergies, eczema, psoriasis, skin cancer or chronic wound), (16) migraines or frequent headaches, (17) cancer, (18) atherosclerosis, (19) schizophrenia, and (20) psychosis²⁶

4.3.3 Hypertension Diagnosis

Participants were asked whether they had ever been told by a doctor that they had high blood pressure or arterial hypertension. The interviewer asked: "Have you been diagnosed by your physician to have high blood pressure or arterial hypertension?". If respondents answered yes, they were asked for the month and year that this was first diagnosed (this information can be seen at the supplemental materials). Furthermore, data from the RAMQ health records were studied to determine if there was a diagnosis on file, and if antihypertensive treatment had been delivered. If an antihypertensive was prescribed, the start date of treatment, the type of antihypertensive taken, the duration, whether monotherapy or combination therapy was taken and whether the participant was taking other medications at the time were recorded. Individuals who did not provide information on arterial hypertension diagnosis or did not allow access to their RAMQ health record were not included in the analyses.

4.3.4 Covariates

Other study variables known for their effect on the outcome (MMSE) were included as study variables. Age, years of formal education (education) and the number of chronic diseases reported were considered in the analyses as potential confounders. Mortality at T2, was included as a covariate only for comparing monotherapy and combination therapy at T1.

4.3.5 Statistical Analyses

Descriptive statistics were conducted using counts and frequencies for categorical variables, means and standard deviations for continuous variables. All hypotheses were tested at the 95% significance level. Fisher's exact test was used for binary variables, while independent t-tests were used for continuous variables. Analysis of covariance (ANCOVA) was used to compare MMSE mean scores while controlling for covariates. Statistical analyses were performed using IBM SPSS v. 26. To compensate for multiple comparisons of antihypertensive classes with MMSE scores in men and women, Bonferroni's correction was applied for statistical significance of association.

An *a priori* power analysis was performed using the G*Power software (v. 3.1.9.6). For the purposes of this analysis, the effect size was defined at 0.5, corresponding to an average effect, according to the criteria established by Cohen (Cohen, 1988), and the power to 95%. The *a priori* analysis suggested a sample size of 12 participants per group, when comparing antihypertensive drugs in monotherapy. Prism v. 7.0a (GraphPad Software Inc.) was used to develop graphics for this study.

4.4. RESULTS

Participant characteristics

The 1607 participants' baseline characteristics and a group comparison between men and women are presented in Table 1. There were significant differences on the MMSE score ($p < 0.001$) at each time point (i.e. T1, T2, and T3) between sexes, women having a higher mean MMSE score. Additional differences can be observed in education and marital status at each time point, where men have on average more years of formal education, and a higher percentage being married than their female counterparts. Furthermore, there were significant differences between groups ($p < 0.05$) at single time points for "age" at T1, and "antihypertensive consumption" at T2. Men smoked more at

each time point than women ($p < 0.001$). There was no difference between sexes on the number of chronic diseases.

Global cognition by sex and tensive condition

Comparing the mean MMSE scores between normotensives and hypertensives individuals by analysis of covariance adjusted for age, education and the number of chronic diseases (Figure 1), we observed, at each time point, higher female mean MMSE scores compared to males ($p < .01$). At T1, hypertensive women had a higher mean MMSE score than both normotensive (Δ mean: $+0.316$ (.119), $p = .047$) and hypertensive men (Δ mean: $+0.545$ (.095), $p < .001$), while normotensive women had higher mean scores than hypertensive men only (Δ mean: $+0.376$ (.106), $p = .003$). At T2, both normotensive (Δ mean: $+0.593$ (.170), $p = .003$) and hypertensive women (Δ mean: $+0.509$ (.189), $p = .043$) had higher mean MMSE scores than hypertensive men but not significantly different from normotensive men. Lastly, at T3, both normotensive (Δ mean: $+0.710$ [.710], $p = .001$) and hypertensive women (Δ mean: $+0.715$ (.174), $p < .001$) had a higher mean MMSE score than hypertensive men but not significantly different from normotensive men. At each time point, hypertensive women had the highest mean MMSE score, followed by normotensive women, then normotensive men, with hypertensive men having the lowest score of the four groups (Figure 1).

Global cognition by class of antihypertensive medication

Through an analysis of covariance controlling for age, education and number of chronic diseases, we compared mean MMSE scores by sex and class of antihypertensive drugs. To group antihypertensive drugs, we classified them according to their mechanism of action with some categories including different subtypes while others just including a single antihypertensive type: 1) CCB; 2) β -adrenergic antagonists (BB), 3) ARBs, 4) Diuretics included thiazides, potassium sparing diuretics, loop diuretics, and thiazide-like diuretics, 5) ACEi, 6) Others included α -adrenergic agonists, aldosterone antagonist, α -adrenoreceptor antagonists, and direct acting vasodilators. In this section, participants taking more than one class of antihypertensive drugs were considered in more than one group. At T1, women taking ARBs had the highest mean MMSE score of the whole sample (28.768 (SE .098)), including normotensive women. Women taking antihypertensives in the "other" category,

had the lowest scores at this time point (28.240 (SE .311)). Among hypertensive men, those taking ARBs had the highest mean MMSE score (28.244 (SE .112)). Additionally, every group of women, except for those in the “other” category, had a higher mean MMSE score than the highest mean male score (Supp Table 1). Men taking antihypertensives drugs in the “other” category had a lower mean MMSE score (25.276 (SE .254)) compared with any other group (both men and women). Excluding men taking antihypertensive medications of the “other” category, men taking CCB had the lowest score of the group (28.026 (SE .115)), with significant mean differences with every group of women except for “women - others”.

At T2, women taking ARBs had the highest mean MMSE score (28.472 (SE .186)), while women taking ACEi had the lowest score. Among men, those taking ACEi had the highest score (27.901 (SE .212)), except for normotensive men (27.963 (SE .209)), while those taking diuretics had the lowest mean MMSE score (27.127 (SE .241)). When comparing both sexes, women taking ARBs had the highest mean scores of the whole sample while men taking diuretics (Δ mean: +1.344 (SE .304), $p=.001$) and “other” antihypertensive drugs (Δ mean: +1.161 (SE.276), $p=.003$) had the lowest.

At T3, women taking diuretics had the highest MMSE scores (28.563 (SE .177)) while women taking “other” antihypertensive drugs had the lowest scores (27.766 (SE .448)). Among men, those taking “other” antihypertensive medications had the highest mean MMSE score (28.691 (SE .231)). Excluding men taking other antihypertensive drugs, men medicated with ARBs showed the highest mean scores (28.129 (SE .197)), while men taking diuretics had the lowest mean scores (27.673 (SE .259)). When comparing both sexes, diuretics achieve different effects, with the highest overall scores being for women, and the lowest being for their male counterparts. It is important to note that at T3, while there are mean differences overall, after using the Bonferroni correction for multiple comparisons none remains significant at the $p<.05$ threshold.

Changes in global cognition scores over time

The change in mean MMSE scores by type of antihypertensive between T1 and T3 can be seen in Figure 3. During the four-year follow-up of participants, the largest drop in score was by women taking “other medications” (-1.231 (SE .457)). All other groups dropped for less than a single point, except for normotensive women whose scores remained at the same level (-.01 (SE .144)).

Among men every group had a decrease in mean MMSE scores except for men taking ARBs and other medications which had a net zero score drop (+.02 (SE .187)). When comparing men vs women as a whole, we observe no differences in average MMSE score changes between T1 and T3. However, these differences become evident when observing the scores in function of the antihypertensive class.

Number of antihypertensive medications

The mean MMSE scores were then compared as a function of the number of antihypertensive medications taken by participants (Figure 4). Among women at T1, those taking 2 or 3 antihypertensives had the overall highest mean MMSE scores at each time point. Among men, there were no specific categories with a mean MMSE score higher than that of normotensives. Nevertheless, men taking 4 or more antihypertensive medications had the lowest mean scores at T1. At T2, both men taking 3 and 4 or more antihypertensive drugs had the lowest average scores, and at T3, those taking 3 antihypertensives had the lowest mean scores. Men taking 4 or more antihypertensives at T3, had a high mean MMSE value but this could be explained because of a lower group size caused by a higher mortality. When comparing men and women, at each time point, women taking two antihypertensive medications had the highest mean MMSE scores compared to men (T1: women, 28.629 (SE .188) / men, Δ mean: +.635 (SE .159), $p=.003$; T2: women, 28.529 (SE .182) ; T3: 28.629 (SE .188). Men taking 3 antihypertensives had the lowest overall MMSE score (27.358 (SE .275)).

Based on a power analysis estimation, groups with less than 15 participants were not taken into consideration for analysis. Analysis of groups taking more than four antihypertensive drugs was not possible because of the small sample size of these subgroups in both men and women. Mortality data at 3-years based on antihypertensive drug class prescription at T1 can be seen in the Supplemental Figure 2 (Supp Figure 2).

Prescription Drug Coverage type

Overall, participants were covered by the provincial prescription drug plan (RAMQ) (90.3%), with a small group (9.7%) being covered by private insurances with prescription drugs plans. Both

men and women had similar levels of private insurance coverage (9.5% for women, and 9.9% for men). There were no differences in MMSE scores between those privately covered and the participants covered by the provincial prescription plan at each time point of the follow-up (Supp Figure 3).

4.5. DISCUSSION

This community-based study of adults over 65 years old with a four-year follow-up demonstrates sex differences for global cognitive outcomes in function of the antihypertensive treatment. This is, to our knowledge, the first study, which assesses prospectively the impact of sex on the effect of specific antihypertensive drugs on cognitive performance. The first novel finding was that BP management with ARBs (either in mono- or combination therapy) was the antihypertensive treatment that achieved the highest MMSE scores after a 3-year follow up. Secondly, combination therapy with 2 or 3 antihypertensives achieved the highest MMSE scores in women. Thirdly, women taking 4 or more antihypertensives and those taking diuretics in monotherapy had the lowest scores among their female counterparts. Lastly, in men, ARBs was the best antihypertensive drug class to prevent cognitive decline, while men taking antihypertensive drugs classified in the “others” category had the lowest scores at baseline.

Differences in global cognition task performance between sexes

Baseline differences in years of formal schooling show that men have on average more formal education in our cohort. Nevertheless, in this study, women show consistently higher mean MMSE scores than men at every point in time, even after adjusting for age, education and chronic diseases. Results from the Baltimore Longitudinal Study on Aging already reported sex differences in specific cognitive abilities, with women outperforming men in most tests of cognition except for visuospatial abilities in a cohort of healthy and cognitively normal older adults²⁸. Similarly to our study, their results also suggested a steeper decline in mean MMSE scores in men at an average of 0.31 points per decade compared to 0.25 points per decade in women²⁸. However, in that study, the health status is not clearly defined and probably, a large proportion of their cohort was hypertensive.

As it can be seen in our cohort, there are important differences when assessing hypertensive status and sex with regards to global cognition, with hypertensive men consistently underperforming their male normotensive counterparts, as well as both normotensive and hypertensive women. This is remarkable because arterial hypertension prevalence tends to be higher in women²⁹, and they tend to have higher rates of refractory hypertension compared to men^{30,31}. It is noteworthy that, hypertensive women taking antihypertensive medications outperform their normotensive counterparts during the four-year follow-up.

Are ARBs the best antihypertensive drugs to prevent cognitive decline in women and men?

Current guidelines recommend as the first line of treatment for arterial hypertension the use of thiazide-like diuretics, CCB, ACEi, or ARBs (PMID: 30165516)^{3,32}. In this study ARBs alone or in combination were the only medications causing a marginal gain in MMSE score in women and preventing cognitive decline in men. In a meta-analysis of six prospective community based-studies considering 31 090 participants, *Ding et al. (2020)*³³ reported that ARBs were the only antihypertensive class with an overall decreased incident dementia, when compared to normotensive participants (ARBs alone HR 0.78 (95 % CI 0.50-1.22), ARBs alone or in combination hazard ratio (HR) 0.84 (95 % CI 0.58-1.21)), and patients treated with other antihypertensive medications (ARB alone HR 0.76 (95%CI 0.71-1.09), ARB alone or in combination HR 0.88 (95 % CI 0.71-1.09)). *Wang et al. (2019)* reported higher BP control rates among both men and women using ARBs and ACEi, vs other antihypertensive prescriptions¹³. In animal models, ARBs protect cerebral blood flow during stroke and decreased brain inflammation³⁴, while in clinical trials results ARBs decrease cognitive decline after stroke in addition to prevent stroke incidence by 40%^{35,36}. Previous studies have also reported beneficial effects of ARBs on cognitive performances in hypertensive patients³⁷, and additionally reported to outperform ACEi on ischemic stroke prevention in patients with arterial hypertension and diabetes but without previous stroke³⁸. *Hajjar et al. (2020)*³⁹ reported beneficial effects of candesartan (ARB) vs lisinopril (ACEi) in executive functions on hypertensive adults older than 55 years with mild cognitive impairment after a one year follow-up. *Hajjar et al. (2013)*⁴⁰ in a neuropathology study of post mortem brains of individuals with and without Alzheimer's Disease (AD) evaluated the impact of antihypertensives on amyloid deposition markers. They found that participants who were exposed to ARBs with or without clinical manifestation of AD showed less amyloid deposition than those taking other

antihypertensives⁴⁰. Overall, these data suggest that ARBs show superior brain protective effects. The present study suggests a strongest protective effect of ARBs in women.

Diuretics and lower global cognition scores

Thiazides, thiazide-like diuretics, and CCBs are usually the drug of choice in all age groups, except in patients with chronic kidney disease where the first line of treatment is with ARBs or ACEi⁴¹. In the current cohort, men taking diuretics alone or in combination therapy presented the lowest global cognitive performances among all groups, while women taking diuretics in monotherapy had the lowest scores as compared to other women (Supp Figure 1). The reason for the lower global cognition scores associated with diuretics, can be traced to medication adherence. Leslie et al. (2018)⁴² in a review of systematic reviews reported that diuretics were associated with the lowest adherence rates and lower persistence rates of any drug class. Compliance among those taking diuretics after one year is reported at around 33%, while this number being around 50-60% in those taking ARBs and ACEi⁴³. Furthermore, when comparing the impact of diuretics on cognition, the effect is unclear. Yasar et al. (2012)⁴⁴ associated diuretic-use to better learning and memory in older adults when compared to ARBs and ACEi. On the other hand, *Kocyigit et al. (2019)*⁴⁵ reported that in a 26-week follow up of 286 older adults with arterial hypertension and without dementia, thiazide therapy did not show any effect on cognitive functions. Nevertheless, this does not explain why women taking diuretics in monotherapy have the lowest MMSE score on this cohort. One possibility could be that, women tend to be prescribed diuretics in monotherapy more than men¹⁹, which lead to lower level of medication adherence which is associated with worse cognitive functions⁴⁶. The other possibility could be that monotherapy does not provide the reduction of BP levels that combination therapy provides^{47,13}.

4.6. STUDY LIMITATIONS

This study has potential limitations. Firstly, arterial hypertension status and the number of chronic diseases were self-reported by participants which could lead to information and social desirability bias. To address this issue, in a second step, we contrasted this information with the patients' provincial health record, thus reducing the possibility of bias. Secondly, recruitment for participants was done through primary care physicians which could lead to a selection bias as more severe cases are more likely to be followed up directly in more specialized settings. In previous population-based trials, the prevalence of

arterial hypertension in Canada was reported for 65% of older adults⁴⁸ while adherence to medication decreased in a 4 year period from 92.5% to 59.2%; in our study, prevalence of self-reported arterial hypertension was 57.35% at baseline, while medication adherence was reported to be 92.81% at baseline staying stable at 93.55% after four years. Thus, this reduces the possibility of selection bias as our sample shows a prevalence of arterial hypertension similar to the general population. Thirdly, while there might be differences in antihypertensive medication coverage between individuals covered under the Québec's provincial drug prescription plan (RAMQ) and those covered by private insurances, in this cohort, MMSE average scores did not differ significantly in function of coverage plans, reducing this possibility (Supp Figure 3). Fourthly, it is important to take into account that pharmaceutical databases document delivered drugs⁴⁹, which does not necessarily mean that these drugs are consumed⁵⁰. Finally, our primary end-point, the MMSE suffers from a strong ceiling effect, as it is not suitable to identify slight declines in high levels of cognition and thus, it might undergo cognitive changes among highly educated people⁵¹.

4.7. CONCLUSIONS

In our cohort, women taking ARBs alone or in combination with other antihypertensive drugs achieved the highest global cognition scores after a three-year follow-up, while men taking ARBs did not present a decline in cognitive performance after a four-year follow-up. Both men and women taking other antihypertensives showed a decline in their global cognition scores. Women taking diuretics in monotherapy had the worst global cognition scores. After four years of follow-up, women taking a combination therapy of 2 or 3 antihypertensive drugs achieved the best cognitive scores while men taking more than 2 antihypertensive therapies presented the lowest scores. This study clearly shows that actual antihypertensive therapies are not optimized to prevent cognitive decline in men and women. Future studies should concentrate on exploring how specific antihypertensive combinations impact cognitive performance over time in men and women.

4.8. FUTURE DIRECTIONS

Although identifying the impact of different antihypertensive drug classes on global cognition scores in men and women is an important first step, future efforts should concentrate on the effects of specific

antihypertensive combination therapies on specific and global cognition during a longer follow-up period to determine if there are shifts in cognitive scores or this are secular trends. Additionally, the question remains whether the use of specific antihypertensives might affect other cognitive functions differently in men and women. Finally, the role that sex plays in numerous other important components relevant in antihypertensive therapy need to be explored, including specific comorbidities like diabetes, atherosclerosis, arterial stiffness, and obesity.

4.9. SOURCES OF FUNDING

The longitudinal ESA-Services study was supported by a *Fonds de recherche du Québec Santé* (FRQS) (#22251) and Canadian Institutes of Health Research (CIHR) (201403MOP) operating grants and CIHR Catalyst grant, held by H.M.V. Part of this study was supported by the Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal (CRIUGM).

Helen-Maria Vasiliadis held a Senior Research Scholar with the *FRQS* at the time of the study. Hélène Girouard was the holder of Senior Research Scholar from the *FRQS* and the Heart and Stroke Foundation of Canada (HSFC). Adrián Noriega de la Colina was supported by Doctoral Fellowships from the *FRQS*, the *CRIUGM*, and the *Société Québécoise d'Hypertension Artérielle* (SQHA).

4.10. ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank Chloe Lange for her assistance in text editing, as well as all the anonymous participants of this study without whom this project would not be possible.

4.11. SUPPLEMENTAL MATERIALS

Expanded Methods

Online-only Supplemental Table 1

Online-only Supplemental Figures 1-3

4.12. REFERENCES

1. Dickstein DL, Walsh J, Brautigam H, Stockton SD, Jr., Gandy S, Hof PR. Role of vascular risk factors and vascular dysfunction in Alzheimer's disease. *Mt Sinai J Med.* 2010;77(1):82-102.
2. Gottesman RF, Albert MS, Alonso A, et al. Associations Between Midlife Vascular Risk Factors and 25-Year Incident Dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort. *JAMA Neurol.* 2017;74(10):1246-1254.
3. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018;71 (6):1269-1324.
4. Downer B, Fardo DW, Schmitt FA. A Summary Score for the Framingham Heart Study Neuropsychological Battery. *J Aging Health.* 2015;27(7):1199-1222.
5. Gottesman RF. To INFINITY and Beyond: What Have We Learned and What Is Still Unknown About Blood Pressure Lowering and Cognition? *Circulation.* 2019;140 (20):1636-1638.
6. Hajjar I, Quach L, Yang F, et al. Hypertension, white matter hyperintensities, and concurrent impairments in mobility, cognition, and mood: the Cardiovascular Health Study. *Circulation.* 2011;123 (8):858-865.
7. Power MC, Schneider AL, Wruck L, et al. Life-course blood pressure in relation to brain volumes. *Alzheimers Dement.* 2016;12(8):890-899.
8. Girouard H, Iadecola C. Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension, stroke, and Alzheimer disease. *J Appl Physiol (1985).* 2006;100(1):328-335.
9. Glodzik L, Rusinek H, Tsui W, et al. Different Relationship Between Systolic Blood Pressure and Cerebral Perfusion in Subjects With and Without Hypertension. *Hypertension.* 2019;73 (1):197-205.
10. Iulita MF, Noriega de la Colina A, Girouard H. Arterial stiffness, cognitive impairment and dementia: confounding factor or real risk? *J Neurochem.* 2018;144(5):527-548.

11. Zimmerman MA, Sullivan JC. Hypertension : what's sex got to do with it? *Physiology (Bethesda)*. 2013;28(4):234-244.
12. Walker KA, Power MC, Gottesman RF. Defining the Relationship Between Hypertension, Cognitive Decline, and Dementia: a Review. *Curr Hypertens Rep*. 2017;19(3):24.
13. Wang J, Jiang W, Sharma M, et al. Sex differences in antihypertensive drug use and blood pressure control. *Postgrad Med J*. 2019;95(1124):295-299.
14. Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR, Wagner CS, Zhao Y, Yu-Isenberg KS. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension*. 2012;59 (6):1124-1131.
15. Muiesan ML, Salvetti M, Rosei CA, Paini A. Gender Differences in Antihypertensive Treatment: Myths or Legends? *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2016;23(2):105-113.
16. Wassertheil-Smoller S, Anderson G, Psaty BM, et al. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from the Women's Health Initiative. *Hypertension*. 2000;36 (5):780-789.
17. Gu Q, Burt VL, Paulose-Ram R, Dillon CF. Gender differences in hypertension treatment, drug utilization patterns, and blood pressure control among US adults with hypertension: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. *Am J Hypertens*. 2008;21(7):789-798.
18. Alharbi FF, Kholod AAV, Souverein PC, et al. The impact of age and sex on the reporting of cough and angioedema with renin-angiotensin system inhibitors: a case/noncase study in VigiBase. *Fundam Clin Pharmacol*. 2017;31(6):676-684.
19. Thoenes M, Neuberger HR, Volpe M, Khan BV, Kirch W, Bohm M. Antihypertensive drug therapy and blood pressure control in men and women: an international perspective. *J Hum Hypertens*. 2010;24(5):336-344.
20. Bolland MJ, Ames RW, Horne AM, Orr-Walker BJ, Gamble GD, Reid IR. The effect of treatment with a thiazide diuretic for 4 years on bone density in normal postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2007;18(4):479-486.

21. Ljungman C, Kahan T, Schioler L, et al. Gender differences in antihypertensive drug treatment: results from the Swedish Primary Care Cardiovascular Database (SPCCD). *J Am Soc Hypertens*. 2014;8 (12):882-890.
22. Beishon LC, Harrison JK, Harwood RH, Robinson TG, Gladman JR, Conroy SP. The evidence for treating hypertension in older people with dementia: a systematic review. *J Hum Hypertens*. 2014;28(5):283-287.
23. Peters R. No clear relationship between antihypertensive class and cognitive function over 12 months in a cohort study of community-dwelling adults aged 80 and over. *Ther Adv Chronic Dis*. 2019;10:2040622318820849.
24. Preville M, Mechakra-Tahiri SD, Vasiliadis HM, et al. Family violence among older adult patients consulting in primary care clinics: results from the ESA (Enquete sur la sante des aines) services study on mental health and aging. *Can J Psychiatry*. 2014;59(8):426-433.
25. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-198.
26. Gontijo Guerra S, Berbiche D, Vasiliadis HM. Measuring multimorbidity in older adults: comparing different data sources. *BMC Geriatr*. 2019;19(1):166.
27. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289(19):2560-2572.
28. McCarrey AC, An Y, Kitner-Triolo MH, Ferrucci L, Resnick SM. Sex differences in cognitive trajectories in clinically normal older adults. *Psychol Aging*. 2016;31(2):166-175.
29. Ostchega Y, Yoon SS, Hughes J, Louis T. Hypertension awareness, treatment, and control--continued disparities in adults: United States, 2005-2006. *NCHS Data Brief*. 2008 (3):1-8.
30. Kim MY, Kim K, Hong CH, Lee SY, Jung YS. Sex Differences in Cardiovascular Risk Factors for Dementia. *Biomol Ther (Seoul)*. 2018;26(6):521-532.
31. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Levy D. Hypertension in adults across the age spectrum: current outcomes and control in the community. *JAMA*. 2005;294(4):466-472.

32. Armstrong C, Joint National C. JNC8 guidelines for the management of hypertension in adults. *Am Fam Physician*. 2014;90(7):503-504.
33. Ding J, Davis-Plourde KL, Sedaghat S, et al. Antihypertensive medications and risk for incident dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies. *Lancet Neurol*. 2020;19(1):61-70.
34. Saavedra JM. Angiotensin II AT(1) receptor blockers as treatments for inflammatory brain disorders. *Clin Sci (Lond)*. 2012;123(10):567-590.
35. Chrysant SG. The role of angiotensin II receptors in stroke protection. *Curr Hypertens Rep*. 2012;14(3):202-208.
36. Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux RB, et al. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA*. 2002;288(12):1491-1498.
37. Ho JK, Nation DA, Alzheimer's Disease Neuroimaging I. Memory is preserved in older adults taking AT1 receptor blockers. *Alzheimers Res Ther*. 2017;9(1):33.
38. Pai PY, Muo CH, Sung FC, Ho HC, Lee YT. Angiotensin receptor blockers (ARB) outperform angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors on ischemic stroke prevention in patients with hypertension and diabetes - A real-world population study in Taiwan. *Int J Cardiol*. 2016;215:114-119.
39. Hajjar I, Okafor M, McDaniel D, et al. Effects of Candesartan vs Lisinopril on Neurocognitive Function in Older Adults With Executive Mild Cognitive Impairment: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3(8):e2012252.
40. Hajjar I, Brown L, Mack WJ, Chui H. Impact of Angiotensin receptor blockers on Alzheimer disease neuropathology in a large brain autopsy series. *Arch Neurol*. 2012;69(12):1632-1638.
41. Khalil H, Zeltser R. Antihypertensive Medications. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL)2020.
42. Leslie KH, McCowan C, Pell JP. Adherence to cardiovascular medication: a review of systematic reviews. *J Public Health (Oxf)*. 2019;41(1):e84-e94.

43. Riegel B, Lee S, Hill J, et al. Patterns of adherence to diuretics, dietary sodium and fluid intake recommendations in adults with heart failure. *Heart Lung*. 2019;48(3):179-185.
44. Yasar S, Lin FM, Fried LP, et al. Diuretic use is associated with better learning and memory in older adults in the Ginkgo Evaluation of Memory Study. *Alzheimers Dement*. 2012;8(3):188-195.
45. Kocyigit SE, Soysal P, Ates Bulut E, Dokuzlar O, Isik AT. Thiazide therapy is not related to any changes in cognitive function in older hypertensive patients with or without dementia: a 26-week follow-up study. *Psychogeriatrics*. 2019;19(1):16-22.
46. Cho MH, Shin DW, Chang SA, et al. Association between cognitive impairment and poor antihypertensive medication adherence in elderly hypertensive patients without dementia. *Sci Rep*. 2018;8(1):11688.
47. MacDonald TM, Williams B, Webb DJ, et al. Combination Therapy Is Superior to Sequential Monotherapy for the Initial Treatment of Hypertension: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(11).
48. Gentil L, Vasiliadis HM, Preville M, Bosse C, Berbiche D. Association between depressive and anxiety disorders and adherence to antihypertensive medication in community-living elderly adults. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60 (12):2297-2301.
49. Kim S, Shin DW, Yun JM, et al. Medication Adherence and the Risk of Cardiovascular Mortality and Hospitalization Among Patients With Newly Prescribed Antihypertensive Medications. *Hypertension*. 2016;67 (3):506-512.
50. Andrade SE, Kahler KH, Frech F, Chan KA. Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006;15(8):565-574; discussion 575-567.
51. Proust-Lima C, Amieva H, Dartigues JF, Jacqmin-Gadda H. Sensitivity of four psychometric tests to measure cognitive changes in brain aging-population-based studies. *Am J Epidemiol*. 2007;165(3):344-350.
52. Mitchell GF, van Buchem MA, Sigurdsson S, et al. Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function: the Age, Gene/Environment Susceptibility--Reykjavik study. *Brain*. 2011;134(Pt 11):3398-3407.

Table 1. Participants' Baseline Demographics for each time point. Tableau 7

	T1 (Baseline)			T1 + 3 years			T1 + 4 years		
	Women (n=915)	Men (n=692)	<i>p</i> value	Women (n=548)	Men (n=443)	<i>p</i> value	Women (n=452)	Men (n=359)	<i>p</i> value
MMSE (score)^a	28.53 (0.05)	28.12 (0.06)	<i><0.001</i>	28.26 (0.09)	27.77 (0.01)	<i><0.001</i>	28.53 (0.90)	27.94 (0.10)	<i><0.001</i>
Age, years[†]	73.90 (6.16)	73.28 (5.70)	<i>0.038</i>	73.50 (6.09)	72.80 (5.40)	<i>0.56</i>	73.19 (5.98)	72.71 (5.46)	<i>.235</i>
Education, years[†]	10.65 (3.77)	11.74 (4.66)	<i><0.001</i>	11.06 (3.74)	12.22 (4.80)	<i><0.001</i>	11.20 (3.66)	12.47 (4.64)	<i><0.001</i>
BMI (Kg/m²)[†]	27.20 (5.79)	27.74 (5.12)	<i>.050</i>	27.62 (6.12)	27.69 (5.10)	<i>.838</i>	27.58 (5.71)	27.66 (5.04)	<i>.836</i>
Married[‡]	464 (50.7%)	562 (81.2%)	<i><0.001</i>	280 (51.1%)	368 (83.1%)	<i><0.001</i>	231 (51.1%)	303 (84.4%)	<i><0.001</i>
Never smoker[‡]	449 (49.1%)	163 (23.6%)	<i><0.001</i>	281 (51.3%)	111 (25.1%)	<i><0.001</i>	232	96 (26.7%)	<i><0.001</i>
Past smoker[‡]	380 (41.5%)	478 (69.1%)		226 (41.2%)	305 (68.8%)		190 (42.0%)	242 (67.4%)	
Current smoker[‡]	86 (9.4%)	51 (7.3%)		41 (7.5%)	26 (5.9%)		30 (6.6%)	20 (5.6%)	
Treated Hypertensives[‡]	553 (60.4%)	444 (64.2%)	<i>.127</i>	371 (67.9%)	326 (73.6%)	<i>.034</i>	311 (68.8%)	265 (73.8%)	<i>.116</i>
Self-Reported Hypertension[‡]	532 (58.1%)	392 (56.6%)	<i>.549</i>	312 (56.9%)	234 (31.4%)	<i>.196</i>	275 (60.8%)	194 (54.0%)	<i>.052</i>
Chronic diseases (# 0-2)[†]	266 (29%)	213 (30.8%)	<i>.539</i>	169 (30.9%)	129 (31.4%)	<i>.936</i>	137 (29.9%)	119 (23.2%)	<i>.494</i>
Chronic diseases (# ≥3)[†]	649 (71%)	479 (69.2%)		379 (69.1%)	304 (68.6%)		315 (70.1%)	240 (76.8%)	

*ANCOVA comparing mean MMSE scores corrected for age, education and number of chronic diseases.

†Independent T-test, Mean (SD) or number (%). ‡Fisher's Exact Test or Chi-Square Test.

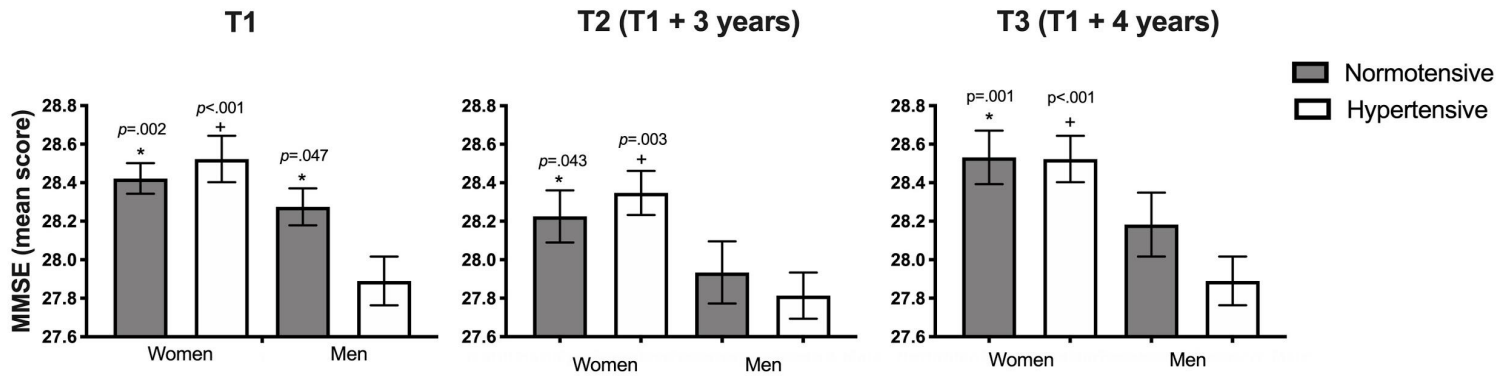


Figure 1. Analysis of covariance comparing MMSE scores at different time points between men and women. Covariates: age, education, and number of chronic diseases at each timepoint. **MMSE:** Mini-Mental State Examination. Results are expressed as mean±standard error. * p<0.05 normotensive vs hypertensive participants. + p<0.05 men vs women.

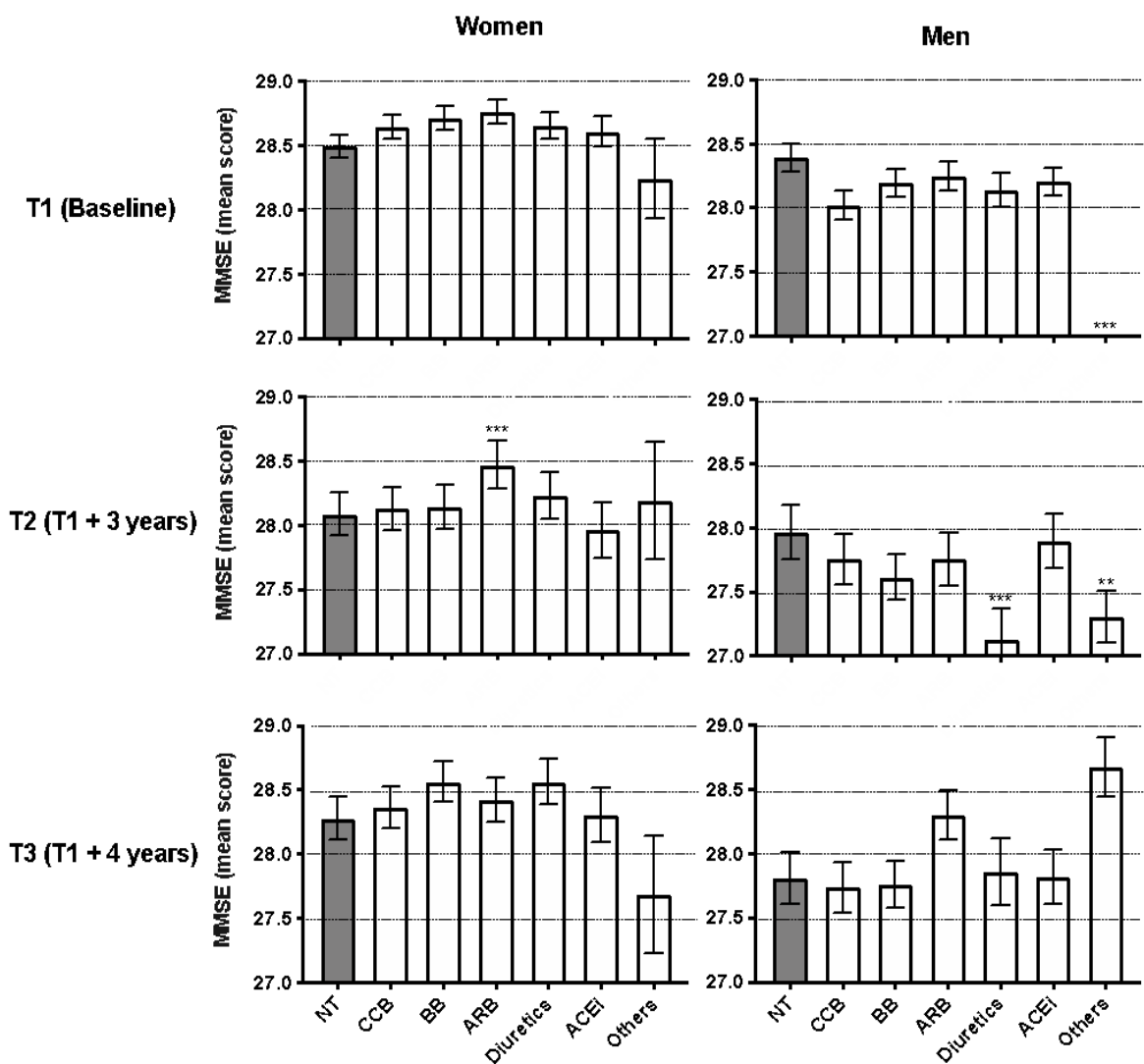


Figure 2. Comparison of the beneficial effects of classes of antihypertensive drugs alone or in combination therapy on global cognition by sex at each time point.

Analysis of covariance adjusting for age, education, and chronic diseases, comparing mean MMSE scores at different time points between antihypertensive classes. **NT** : Normotensives not taking any antihypertensive medication, **CCB**: Calcium Channel Blockers, **BB**: β-blockers, **ARB**: Angiotensin Receptor II Blockers, **ACEi**: Angiotensin Converting Enzyme inhibitors. Results are expressed as mean±SE: Lines represent the Standard Error. ***p<.001, **p<.01 compared to normotensive participants.

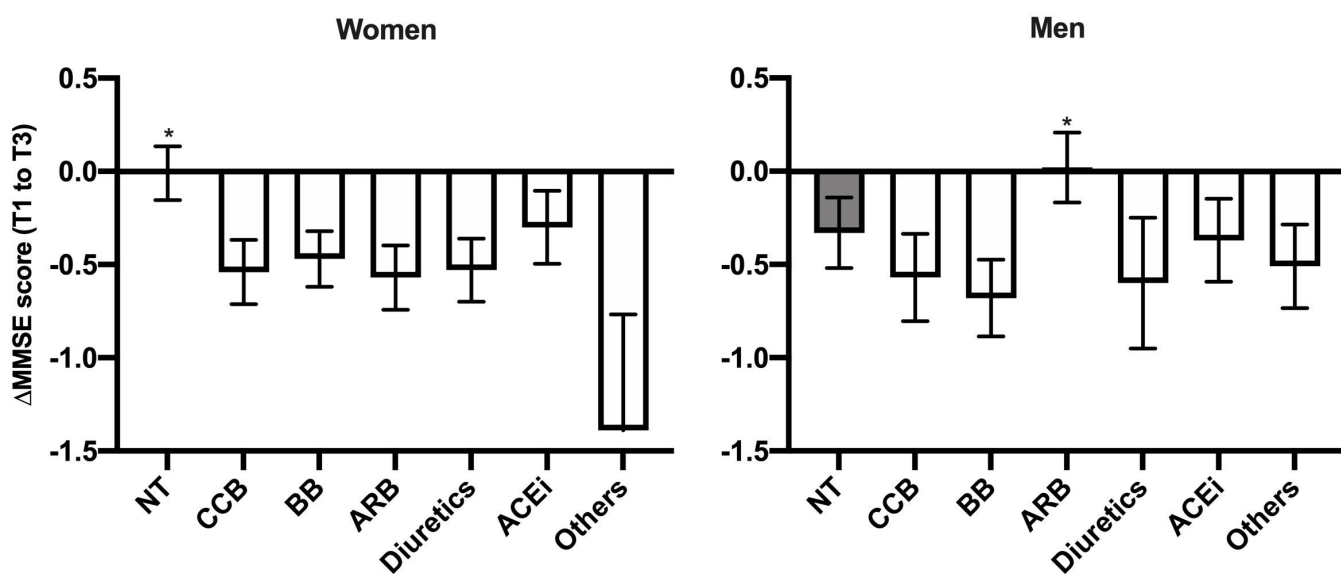


Figure 3. Comparison of the MMSE average score changes by antihypertensive drugs alone or in combination therapy in a four year period between T1 and T3.

Analysis of covariance comparing mean MMSE scores at different time points between antihypertensive drug classes controlling for age, education, and number of chronic diseases at each timepoint. Results are expressed as mean±standard error. **NT** : Normotensives not taking any anti-hypertensive medication, **CCB**: Calcium Channel Blockers, **BB**: β-blockers, **ARB**: Angiotensin Receptor II Blockers, **ACEi**: Angiotensin Converting Enzyme inhibitors.

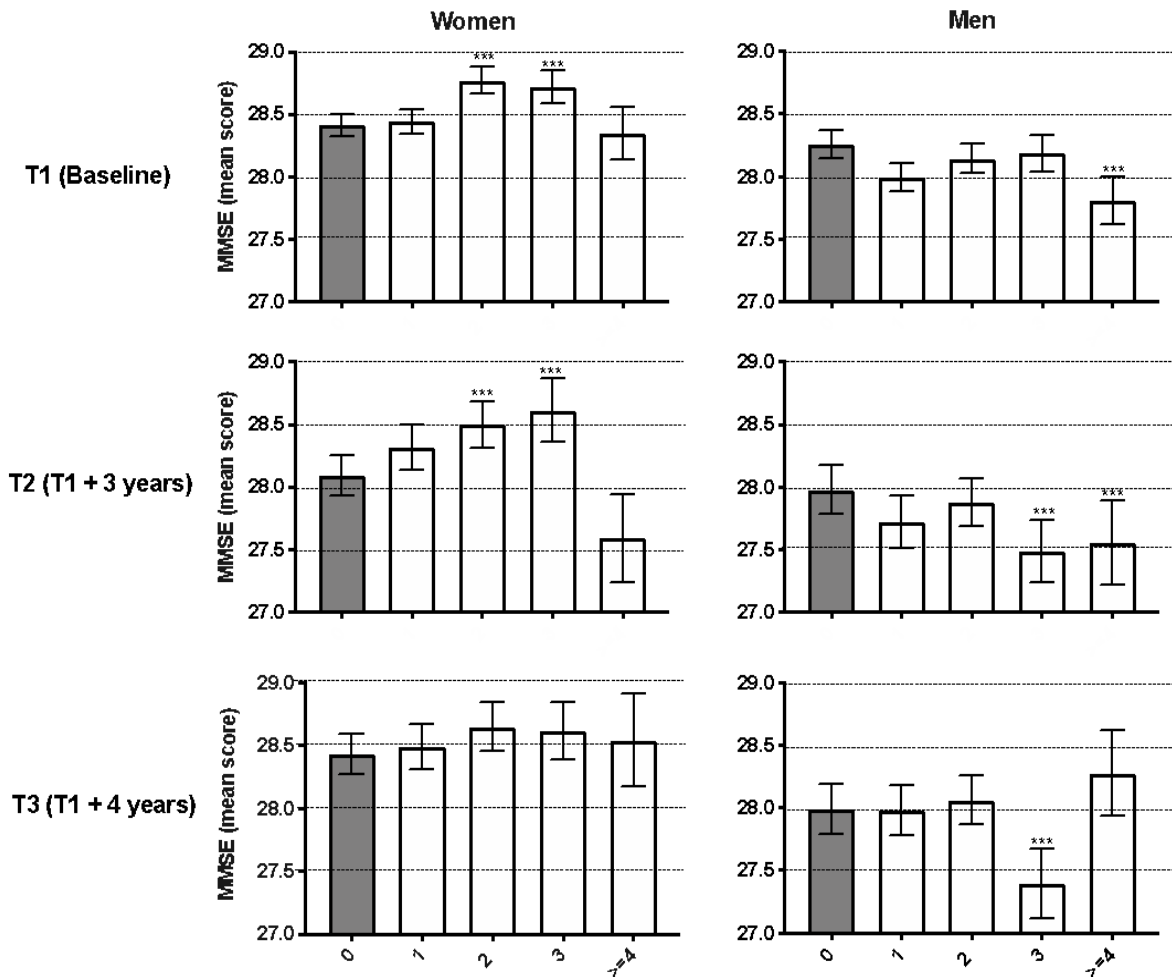


Figure 4. Impact of the number of antihypertensive drugs prescribed for each patient on global cognition scores at each time point of the study in men and women.

MMSE: Mini-Mental State Examination. *** $p < .001$, ** $p < .01$ ANCOVA controlling for age, education and number of comorbidities at each timepoint. Results are expressed as mean \pm standard error.

CHAPITRE V

ARTICLE 4. ARTERIAL STIFFNESS AND AGE MODERATE THE ASSOCIATION BETWEEN PHYSICAL ACTIVITY AND GLOBAL COGNITION IN OLDER ADULTS

Référence : Noriega de la Colina A, Badji A, Lamarre-Cliche M, Bherer L, Girouard H, Kaushal N. Arterial stiffness and age moderate the association between physical activity and global cognition in older adults. J Hypertens. 2022 Feb 1;40(2):245-253. [doi: 10.1097/HJH.0000000000003000](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003000). PMID: 34751535.

Arterial stiffness and age moderate the association between physical activity and global cognition in older adults

Adrián Noriega de la Colina MD, MSc^{a, b, g, i, j},

Atef Badji MD^{b, c, d, i, j},

Maxime Lamarre-Cliche MD^e,

Louis Bherer PhD^{b, f, g},

Hélène Girouard PhD^{b, h, i, j*},

Navin Kaushal PhD^{k, *}.

^aDepartment of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montreal, Canada

^bResearch Centre, Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, Montreal, Canada.

^cNeuroPoly Lab, Institute of Biomedical Engineering, Polytechnique Montréal, Montreal, Canada

^dDepartment of Neurosciences, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montréal, Canada

^eInstitut de Recherches Cliniques de Montréal, Université de Montréal, Montreal Canada

^fDepartment of Medicine, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montreal, Canada.

^gMontreal Heart Institute, Montréal, Canada.

^hDepartment of Pharmacology and Physiology, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montreal, Canada

ⁱGroupe de Recherche sur le Système Nerveux Central

^jCentre interdisciplinaire de recherche sur le cerveau et l'apprentissage

^kDepartment of Health Sciences, School of Health and Human Sciences, Indiana University, Indianapolis, Indiana

5.1. ABSTRACT

Background : Evidence supports that time spent on physical activity has beneficial effects on cognition in older adults. Nevertheless, whether these beneficial effects are still present at the intersection of different levels of arterial stiffness and age is uncertain.

Methods: One hundred ten healthy older adults aged 60 to 75 years old were examined for arterial stiffness (carotid-femoral Pulse Wave Velocity [cf-PWV]), global cognition (composite score of Montreal Cognitive Assessment, and Mini-Mental State Examination), and self-reported physical activity (PACED diary). Using PROCESS macro for SPSS, we evaluated if cf-PWV (moderator 1), and age (moderator 2) moderate the relationship between physical activity (X) and global cognition (Y). The threshold for high stiffness was set at 8.5 m/s based on previous studies that reported this cut-off as more appropriate for classifying cerebrovascular risk groups.

Results: Physical activity had a positive effect on cognition in young-elderly adults (<68.5 years) with a cf-PWV of at least 8.5 m/s ($\beta=.48$, $SE=.193$, $p=.014$, 95% CI=.100 to .868) and in elderly adults (≥ 68.5 years) with a cf-PWV of less than 8.5 m/s ($\beta=.56$, $SE=.230$, $p=.017$, 95% CI=.104 to 1.018). This was not the case in elderly adults with a cf-PWV of as least 8.5 m/s ($\beta=.00$, $SE=.193$, $p=.998$, 95% CI=-.362 to .361), or in young-elderly adults with a cf-PWV of less than 8.5 m/s ($\beta=.16$, $SE=.247$, $p=.501$, 95% CI=-.326 to .656).

Conclusions : The interaction between arterial stiffness and age moderated the effect of physical activity on global cognition. Time spent on physical activity alone might not be sufficient to achieve cognitive benefit over a specific threshold of arterial stiffness and age.

Keywords: cognition, arterial stiffness, physical activity, pulse wave velocity, aging

5.2. INTRODUCTION

Arterial stiffness in large arteries is an age-associated pathophysiological process that involves the loss of elasticity of the arterial wall leading to increased pulsatile pressure in small vessels and thus contributing to end-organ damages (1). The measurement of arterial stiffness by carotid-femoral pulse wave velocity (cf-PWV) is an independent predictor of cardiovascular morbidity and mortality (1). cf-PWV has also been associated with cognitive decline in older adults (1). More specifically, data from The Maastricht Study (2) reported that higher carotid arterial stiffness is associated with a lower performance in three cognitive domains (free recall memory, processing speed, and executive functions) in a population-based cohort aged from 40 to 75.

The growing concern on the association of higher arterial stiffness with cognitive decline, seen in both epidemiological studies (3) and animal models (4, 5), leads to the question of whether pharmacological treatments should be introduced to correct or diminish the progression of arterial stiffness (1). There are several pharmacological approaches with reported de-stiffening properties: a) antihypertensive medications; b) anti-TNF therapy; c) statins; d) endothelin-A receptor antagonists, and e) AGE cross-link breakers (6). Unfortunately, the effectiveness of pharmacological treatment for arterial stiffness in clinical settings continues to be a matter of discussion without sufficient evidence to be included in clinical guidelines. Indeed, this requires large prospective cohorts and a cost-effectiveness analysis balancing the potential benefits vs the implications of endorsing lifelong medications with their known risks before making an expert recommendation (7). It is in this context that behavioural changing interventions targeting physical activity can play an important role.

In a meta-analysis of 6 studies evaluating the relationship between habitual PA and arterial stiffness, it was found that habitual physically active older adults had significantly lower arterial stiffness than their sedentary counterparts. These studies were performed in healthy older adults with a mean age of 65.6 years old without known cardiovascular disease (8). Tanaka et al., in 2005 (9), already discussed the influence of lifestyle modifications like physical activity to tackle arterial stiffness. Sugawara et al., 2006 (10) found that both moderate and vigorous physical activities had favourable effects on central arterial stiffness in postmenopausal women. Evidence of the positive effects of physical activity on vascular function is clear (11), but how this translates into benefits in cognitive performance is uncertain and warrants further investigation. This debate is further

complicated by the lack of a clear cf-PWV threshold to distinguish neuro-cardiovascular risk groups. The European Society of Hypertension sets the recommended threshold at 10 m/s (12). Nevertheless, while this cut-off value has been reported as the ideal one for an increased risk for cardiovascular events, it might be too high for the brain (13). Based on microstructural modifications of the white matter, Badji et al., 2019 (14), estimated that a stiffness level of 8.5 m/s might be a more accurate cut-off to predict cognitive decline in older adults aged 65 to 75 years old.

Chronological age is a vital factor when analysing the effects of arterial stiffness on global cognition, as arterial stiffness is an age-associated pathophysiological process (15). Particularly in older adults aged 70 years and over, Watson et al., 2011 (15) showed a higher association between arterial stiffness and a decline in performance in cognitive tasks assessing global cognition, psychomotor and perceptual speed. Age, independently of other risk factors, was found to moderate the association between self-reported aerobic exercise and changes in cognitive performance as assessed in the initial five blocks of an online flanker task in 8752 men and women aged 13–89 years old. This study also showed that active participants younger than age 45 had a larger linear increase in their performance as compared to older participants (16). Trials evaluating physical activity and cognition have used different thresholds to divide older adults into a younger and older cohort depending on the age range evaluated (17). Forman et al. (1992) (18) divided older age into three subgroups that included the younger old (60–69 years), the middle old (70 to 79 years), and the very old (80+). However, multiple thresholds exist in the literature for dividing older age into younger and older subgroups (e.g. younger-old: 65–74, older-old: 75–84) (17). To solve this, other studies have preferred to use median split on age and thus divide their populations into two subgroups of older adults (19). Bherer et al., 2019 (17), already used this approach and found that the increase in cardiorespiratory fitness following physical activity interventions mediates improvement in cognition in different cognitive components of the dual-task performance in younger-old and older-old adults, suggesting that age is an important factor to be considered in the relationship between physical fitness and cognition.

We hence propose that these interactions between physical activity, age, arterial stiffness, and global cognition, exist in a moderated-moderation relationship (Figure 1). The literature already supports positive associations between physical activity and global cognition (Path A / $X \rightarrow Y$) (20).

There are also findings that support the independent negative associations between physical activity and arterial stiffness (21), and between arterial stiffness and global cognition (Path B / $X \cdot M1 \rightarrow Y$) (3). Furthermore, the interaction between higher physical activity and older age has been positively associated with global cognition (Path C / $X \cdot M2 \rightarrow Y$) (22), while the combination of higher arterial stiffness and older age has resulted in progressively lower global cognitive performances (23) (Path BC / $M1 \cdot Z \rightarrow Y$). To the best of our knowledge, there is no research that investigated whether arterial stiffness moderates the effect of physical activity on global cognition in function of age. The purpose of this study is to investigate if these pathways are connected in a model. We hypothesize that arterial stiffness moderates the effect of physical activity and global cognition, and that age moderates the effect of arterial stiffness on the physical activity-global cognition relationship (Path A' / $X \cdot M1 \cdot M2 \rightarrow Y$).

5.3. METHODS

Study participants.

One hundred-ten healthy older adults aged between 60 and 75 years were recruited for this study from the pool of participants of the *Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal* (CRIUGM). The ethics approval was obtained from the ethical review board of the CRIUGM and the Montreal Clinical Research Institute (IRCM). Each participant signed an informed consent approved by the local ethics committee. Candidate eligibility was assessed during a telephone-based screening interview. Exclusion criteria included: major psychiatric or neurological disorders, malignant arterial hypertension (i.e. $>180/120$ mmHg), diabetes mellitus, heart failure (level III-IV), myocardial infarction (in the previous 3 months), cardiac arrhythmia, rheumatic mitral valve disease, liver failure, renal failure (creatinine clearance of less than 30 mL/min), stroke, non-compensated thyroid disorder, respiratory problems (i.e. asthma, emphysema), metallic implants and/or pacemaker, claustrophobia, a current or history of alcohol or drug abuse and a Mini-Mental State Examination (MMSE) score below 26.

Cardiovascular measurements.

Non-invasive hemodynamic data acquisition was performed at the Montréal Clinical Research Institute (IRCM). The arterial applanation tonometry technique to assess carotid-femoral pulse wave velocity (cf-PWV) was performed by the two trained medical doctors (AN and RW) using an established reproducible method and following the Van Bortel et al. 2012 (12), protocol. The SphygmoCor system (AtCor Medical Pty Ltd, Sydney, Australia) was used to compute the cf-PWV as described by Laurent et al., 2006 (24). The cf-PWV was measured twice by dividing arterial pulse travelling distance by the transit time and expressed in meters per second. The arterial pulse travelling distance was measured as the straight distance between the carotid and femoral measurement sites using a tape ruler, whereas the transit time was determined from the time delay between the proximal and distal “foot” waveforms. The cf-PWV was then calculated by taking the mean of the two measurements. However, when the difference between the two measurements was >0.5 m/s, a third measurement was taken and the median value of all 3 measures was computed. The cf-PWV measurements were performed during the same time of the day across participants (between 09:00–12:00pm) to minimize the effects of diurnal variations following the Van Bortel et al., 2012 (12) protocol. Participants additionally underwent a 24-hour ambulatory blood pressure monitoring using a Spacelabs Healthcare 90207-3Q device (Snoqualmie, Washington), which was installed in the patient’s nondominant arm following the recommendations of Hypertension Canada (25). Blood pressure readings were done every 30 minutes during a 24-hour period. The installation and calibration process has been previously reported (26).

Physical Activity Assessment.

The Physical ACTivity sElf-reported Diary (PACED) was administered to collect behavioural data. The diary assessment followed the recommended format by Vanroy et al., 2014 (27), which has demonstrated predictive validity in empirical studies (28). Self-reported diary assessments provide some advantages over structured measures as it allows participants to record a variety of physical activities specific to their lifestyle (e.g., walking the dog, shovelling the driveway, playing a sport, or going to the gym) (29). Participants were given verbal and written instructions with an example of how to complete the diary. At the end of the recording period, the diary was checked by a researcher for

completeness and any clarification of recorded activities was sought from the participant. Compliance with completing the diary was 98.18% as participants were required to return the diary at a scheduled appointment. Entry validation was achieved by evaluating if the recorded activities and duration time aligned with the definition formulated by the American College of Sports Medicine (ACSM) (30). The ACSM recommends that adults accumulate at least 150 minutes a week of moderate-intensity, or 75 minutes a week of vigorous intensity aerobic physical activity (or an equivalent combination of moderate and vigorous activity) (30). Recently in December 2020 the World Health Organization updated its guidelines recommending that adults accumulate 150 minutes to 300 minutes a week of moderate-intensity, or 75 minutes to 150 minutes a week of vigorous intensity aerobic physical activity (or an equivalent combination of moderate and vigorous activity) (31). According to these guidelines, moderate physical activities are defined as consuming 3.0 to 5.9 metabolic equivalents (METs) and include walking, mowing the lawn, dancing, racket sports, etc. while vigorous physical activities are defined as consuming more than 6.0 METS and include walking at a very brisk pace, jogging, bicycling, hiking, etc. (32). Metabolic equivalents are defined as the amount of oxygen consumed while sitting at rest and is equal to 3.5 mL O² per kg body weight/min (33).

Neuropsychological Assessment

This study included a neuropsychological assessment performed by a trained medical doctor (AN). Participants were examined for: The MMSE, which is a 30-point measure of global cognition used as a screening measure for detecting cognitive impairment. The maximum score is 30 points (34). The Montreal Cognitive Assessment (MoCA), will be used for the same purpose as the MMSE, but it encompasses more cognitive domains, such as visual-spatial skills, language, orientation, memory, and executive functioning. The maximum score is 30 points. The MoCA is corrected for educational level, by adding 1 point to the raw score in case the participant has 12 or less years of formal education (35).

Final scores from each test (MMSE and MoCA) were transformed into standardized z-scores and subsequently averaged to provide a composite score. Pearson's correlations between both cognitive tests can be seen in Supplemental Table 2 (Supp Table 2). Based on Desjardins-Crépeau et al. 2014 (36), we calculated Cronbach's alpha which is a measure of internal consistency

determining how closely related are the variables within the score; the higher the alpha, the higher the reliability. The global cognition score had a Cronbach's $\alpha=.815$, demonstrating strong reliability.

Data Analyses

All tests were performed using IBM SPSS statistics version 26 (IBM Corp, Armonk, NY, USA) with a 5% level of significance. Normal Gaussian distribution of the data was verified by the Shapiro-Wilk test and homoscedasticity by a modified Levene Test. The physical activity values and the global cognition scores were standardized into Z scores, with positive Z-scores representing a higher test score (better performance). For the moderation analysis, cf-PWV was used as a binary variable partitioned at a cf-PWV value of 8.5 m/s, with high stiffness defined as ≥ 8.5 m/s and low stiffness defined as < 8.5 m/s. Additionally, age was also coded as a binary variable and divided into elderly and young-elderly adults which included participants ≥ 68.5 years and < 68.5 years, respectively. The choice of the 68.5 years threshold was data-driven using the median age of the participants included in our cohort (17), and follows the recommendations from Iacobucci et al. (2015) (37) which supports the method when used on a continuous variable is not correlated to other independent variables as can be seen on Supplemental Table 1 (Supp Table 1). For the moderation analysis, sex, years of education, Body Mass Index (BMI), fasting glucose, and 24-hour SBP were used as covariates in the model.

We hypothesized that the effect of physical activity on global cognition may differ by level of arterial stiffness in an age-dependent manner. The moderation analysis was performed using PROCESS macro for SPSS (38). PROCESS applies a logistic regression when there is a dependent variable (i.e., global cognition), and conducts a series of logistic regressions to estimate direct and indirect effects and the proposed moderator path. To test our proposed moderated moderation model, the PROCESS macro first estimated the interaction effect of physical activity x arterial stiffness x age in predicting global cognition. In the second step, it estimated the moderated effect of age on the physical activity x arterial stiffness interaction with global cognition. In the final step, it tested whether a direct effect of physical activity on global cognition differed by the level of arterial stiffness and age, which would indicate a moderated moderation effect. Results of the three steps allowed us to determine whether there was an age and arterial stiffness double moderation effect on the

relationship between physical activity and global cognition. Physical Activity was included as the independent variable (X), global cognition as the dependent variable (Y), arterial stiffness as moderator 1 (M1), and age moderator 2 (M2). We tested the significance of the indirect effects using bias-corrected bootstrap Confidence Interval (CI) (based on 5000 bootstrap samples in the present study). Significant effects were denoted when 95% CI did not cross through zero (38).

5.4. RESULTS

Participants Characteristics

Baseline characteristics for participants are included in Table 1 for the moderation model. We found no significant differences ($p > .05$) between young-elderly adults vs elderly adults in sex, years of education, BMI, 24-hour SBP, 24-hour DBP, total cholesterol, HDL-c, LDL-c, fasting glucose, TSH, creatinine, physical activity, MMSE, MoCA, and global cognition score. Baseline demographic differences between arterial stiffness groups, differed by the level of triglycerides, which were higher for individuals with high stiffness (1.12 ± 0.49 mmol/L vs 1.45 ± 0.80 mmol/L, $p = .041$). As expected, age differed between young-elderly and elderly ($p < .001$) (with mean age for young-elderly at 65.85 ± 2.07 years and for elderly 71.69 ± 2.24 years) while cf-PWV values were different between stiffness groups ($p < .001$) (with mean cf-PWV for the low arterial stiffness category at 7.40 ± 0.81 m/s and the high arterial stiffness one at 10.25 ± 1.26 m/s). Sample distributions for global cognition and physical activity can be seen in supplemental figures 1 and 2 (Supp Figure 1, Supp Figure 2).

Moderation Analysis

The moderation model displayed in Figure 2 examines if the regression predicting the association between physical activity and global cognition was moderated by the level of arterial stiffness, and if the impact of arterial stiffness on the physical activity x global cognition interaction is further moderated by age. This moderation model explained 19.2% of the variance in global cognition ($R^2 = .192$, $p = .040$). Double interaction effects which included physical activity x arterial stiffness x age, had a significant effect towards predicting global cognition ($\beta = -.881$, 95 % CI [-1.724 to -.038], $p = .041$) (Path A^{*}). A full model description can be observed in Supp Table 4. The model analysis by sex did not show any significant difference between men and women (Supp Tables 5A and 5B).

Direct pathways by age group

This section assesses the impact of arterial stiffness on the “physical activity→ global cognition” association when accounting for age. While the interaction between arterial stiffness*physical activity→global cognition is non-significant among young-elderly ($\beta = .320$, $p = .317$) or elderly (Figure 2, $\beta = -.561$, $p = .060$), the direction of effect is different among age groups. Among the elderly (>68 years) there is a negative association between physical activity and arterial stiffness in terms of global cognitive outcomes.

Indirect pathways by age and arterial stiffness group

Table 2 presents the results of the conditional effect of physical activity on cognition at values of the two moderators (age and arterial stiffness). The model found a positive effect between physical activity and global cognition among young-elderly with high arterial stiffness ($\beta = .484$, $SE = .19$, 95 % CI [.101 to .868], $p = .014$), and among the elderly individuals with low arterial stiffness ($\beta = .561$, $SE = .230$, 95 % CI [.103 to 1.018], $p = .017$). Physical activity explained 56.1% and 48.4% of the respective variance in each age group. The young-elderly with low arterial stiffness and the elderly with high arterial stiffness did not produce a significant effect on physical activity. Conditional effects for different levels of physical activity on global cognition at values of the moderators (M1 and M2) can be seen in the supplemental Table 3 (Supp Table 3). This detailed description expands the content shown in Table 2, by showing the amount of variation in physical activity time which translated into positive variation in global cognition. This conditional interaction matched a positive variation in global cognition ($z = .4497$) only at the highest time variation in physical activity ($z = .8748$) in young elderly with high stiffness. Lower positive variation in physical activity duration ($z = .0270$) translated into modest positive variation in global cognition ($z = .0390$). In elderly with low stiffness, the same highest variation in the duration of physical activity ($z = .8748$) translated into a lower positive variation in global cognition ($z = .1822$). Other interactions were either non-significant or did not translate into positive variations in global cognition.

5.5. DISCUSSION

Moderation models allow us to examine the interaction between an independent variable and a dependent variable while examining whether a third variable can influence the nature of the relationship. Moderation analyses have been effectively used in cross-sectional datasets (39) (40). In this study, results confirmed our *a priori* hypothesis that arterial stiffness and age moderate the physical activity-cognition interaction. More physical activity time was associated with better performance in global cognition only at specific interactions between arterial stiffness level and age group. This study is in line with previous data demonstrating that increased physical activity is associated with better global cognition in older adults (20). It also supports as previously reported that older age is associated with lower engagement in physical activity (41), and lower scores in global cognition (42). To our knowledge, this is the first study exploring the double moderation effect of arterial stiffness and age on the relationship between physical activity and global cognition.

Physical activity interactions with global cognition

Vascular ageing leads to functional and structural changes in the brain that are associated with worse cognitive outcomes (43) (1) (14). Behavioural interventions targeting lifestyle changes, like increased physical activity, have demonstrated substantial benefits ameliorating arterial stiffness in older adults (8). They have also provided substantial benefit in attenuating the effect of age in cognitive decline (44). Nevertheless, the precise interaction between different variables (arterial stiffness, physical activity, age, and cognition) is less clear. Previous studies have already identified other moderators of the interaction between physical activity and cognition, like sex and education. Barha et al. (2020) (45) demonstrated that biological sex was a moderator of this interaction in a 10-year prospective cohort of 2873 older adults aged between 70-79 years at baseline. DuBose et al. (2019) (46) found that education moderated the adverse effect of central artery ageing on cognitive performances in a cohort of adults aged 55-85 years old. Nonetheless, whether arterial stiffness or age would act as moderators of the physical activity/cognition interaction has not been explored.

The right arterial stiffness threshold for cognition

In this study, when dissecting the moderator interactions, we observed a positive association between physical activity and global cognition in the young-elderly (< 68.5 years) with high arterial

stiffness or in the elderly (≥ 68.5 years) with low arterial stiffness. This relationship was not present in young-elderly with more compliant arteries or in the elderly with high arterial stiffness. Numerous cross-sectional and longitudinal studies have examined the relationship between arterial stiffness and cognition (43) (1, 47). Singer et al. (2014) (48) conducted a systematic review of fifteen cross-sectional and seven longitudinal studies (all using cf-PWV) and found that arterial stiffness was associated with cerebral small vessel disease and decreased cognitive functions. Regarding specific functions, seven of the cross-sectional and four of the longitudinal studies presented a negative correlation between arterial stiffness and global cognition as categorized by the MMSE. Furthermore, Álvarez Bueno et al. (2020) (3), in a meta-analysis of 29 cross-sectional and 9 longitudinal studies found a negative association between arterial stiffness (measured by PWV) and cognition. Nevertheless, these studies either use the 2007 cf-PWV threshold defined by the European Society of Cardiology of 12 m/s (49), or the revised threshold of 10 m/s (50) (12). The pulse wave velocity threshold of 12 m/s was originally defined to determine the limit up to which the impact of arterial stiffness might correlate to a higher risk of cardiovascular events (51).

Later it was lowered to 10 m/s to account for the true anatomical carotid-femoral distance travelled by the pressure wave which was 20% shorter than in the initial formula (12) (50). Nonetheless, recently Badji et al. (2020) (14), demonstrated in a community cohort of older adults aged 65 to 75 years old that the actual cf-PWV threshold for risk of microstructural white matter injury is around 8.5 m/s. Furthermore, their results showed that diffusion tensor imaging (DTI) metrics (Radial Diffusivity and Fractional Anisotropy) in white matter tracts were associated with cognitive flexibility in participants with high stiffness (cf-PWV \geq 8.5 m/s) but not in those with low stiffness (cf-PWV $<$ 8.5 m/s) Badji et al. (2020) (14). These white matter tracts are crucial for information transfer between brain regions, and have been previously reported to be vulnerable to high arterial stiffness (52) (13). Our results support these previous findings, suggesting that while these microstructural changes in white matter progress and accumulate with age in parallel with increasing arterial stiffness, it will be more difficult for behavioural physical activity interventions to effectively translate into better cognitive outcomes. This raises the questions of whether non-pharmacological interventions to tackle arterial stiffness should begin earlier in life and when should pharmacological intervention occur (1).

The right combination?

In this cohort, physical activity was positively associated with global cognition as expected. Nevertheless, its impact was moderated both by age and the level of arterial stiffness. Younger individuals with high stiffness and older individuals with low stiffness, showed higher global cognitive scores from more time engaged in physical activity, while this was not true for older individuals with high arterial stiffness. Nilsson et al. (2014) (53) had similar results regarding the impact of age and arterial stiffness on cognition, showing that in older adults (mean aged 72-years), higher arterial stiffness dichotomized at the 90th percentile (cf-PWV>13.8) had a nonlinear association with lower global cognition scores. Physical activity may also decrease arterial stiffness, this was demonstrated in a 10-year longitudinal cohort of healthy younger participants (mean aged 63.4 years old), Endes et al., (2016) (21) reported that a physically active lifestyle with at least 150 min per week was associated with lower arterial stiffness. From this study's results, we can theorize that higher time engaged in physical activity could be beneficial in terms of global cognition, but this reaches a point whether it is in age or in the level of arterial stiffness when physical activity alone cannot produce good cognitive outcomes. Therefore, we can assume that while physical activity interventions are beneficial for cognitive outcomes in general, their role in reducing high levels of arterial stiffness without pharmacological interventions in older adults in higher age brackets, might be particularly challenging.

Strength and Limitations

We propose a novel moderation model to explain the physical activity-cognition interaction, and how it behaves in response to different age groups and different levels of arterial stiffness. However, this study presents limitations. For example, the choice for a lower threshold of carotid-femoral pulse wave velocity broadens the definition of arterial stiffness. Historically, the threshold was determined in function of the risk for cardiovascular diseases and mortality. We decided to choose a threshold determined in function of the impact on the brain. Thus, the lower threshold used in this study is based on clinical data that proposes a lower pulse wave velocity cut-off in relationship with white matter microstructural injury (54). Nevertheless, more studies are needed to confirm this threshold.

While we explore the role of the recommended physical activity duration, future efforts should employ objective physical activity measures such as accelerometers to confirm these findings. Furthermore, this study's results are observed in a cross-sectional cohort and need to be confirmed by a longitudinal study. These subsequent efforts should also investigate the role of additional demographic variables (e.g., sex, BMI, education, comorbidities, etc.) as potential moderators of the physical activity-cognition interaction.

Future Directions

The overall goal of the study was to show that there is merit to these analyses and that future endeavours should consider the effects of arterial stiffness and age when analysing the impact of physical activity on cognition in older adults. Therefore, prospective studies with larger sample sizes, broader age groups, and more balanced sex distribution are warranted to confirm the findings of the current study. Examining the role that sex differences play in these interactions also requires further investigations. A larger cohort would also allow further analysis in function of the nature, intensity and duration of the physical activity. Eventually, identification of specific moderator levels at which specific physical activities achieve a positive effect on cognition could lead to precision physical activity interventions based on the minimum necessary intensity, duration, and nature for achieving a positive cognitive outcome.

5.6. CONCLUSION

In conclusion, in older adults between 60 and 75 years old, the effect of physical activity in global cognition is moderated by their level of arterial stiffness and their age. While at certain level of arterial stiffness and age older adults obtain positive effects on global cognition by engaging in physical activity, this beneficial effect is not observed in elderly adults with high levels of arterial stiffness. This moderation model indicates a level of interaction between age and arterial stiffness at which time spent on physical activity might not be enough for beneficial effects on cognition.

5.7. ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank nurses Martine Gauthier and Hélène L'Archev eque from the IRCM, and Rong Wu from the Research Centre at the CHU Sainte-Justine, for their help with data

acquisition, Drs Pierre Paradis and Ernesto Schiffrin from the Lady Davis Institute at the Jewish General Hospital for their help with the Pulse Wave Velocity assessment, Christine Gagnon from the Montreal Heart Institute for her help on the neuropsychological assessment.

5.8. SOURCES OF FUNDING

Hélène Girouard was the holder of a new investigator award from the *Fonds de Recherche du Québec-Santé* (FRSQ) and the Heart and Stroke Foundation of Canada (HSFC). Adrián Noriega de la Colina was supported by Doctoral Fellowships from the FRQS, the *Société Québécoise d'Hypertension Artérielle* (SQHA), and the *Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal* (CRIUGM). Atef Badji was supported by a TransMedTech excellence scholarship. Louis Bherer is supported by the Mirella and Lino Saputo Chair in cardiovascular health and the prevention of cognitive decline from the *Université de Montréal* at the Montreal Heart Institute. This study was supported by the CRIUGM, the Merck Sharp & Dohme Corp Program of the Faculty of Medicine of the Université de Montréal, the Canadian Institutes of Health Research (CIHR), and the Québec Bio-Imaging Network (QBIN).

Conflict of Interest:

The authors declare no conflict of interest.

5.9. REFERENCES

1. Iulita MF, Noriega de la Colina A, Girouard H. Arterial stiffness, cognitive impairment and dementia: confounding factor or real risk? *J Neurochem*. Mar 2018;144(5):527-548. doi:10.1111/jnc.14235
2. Geijselaers SL, Sep SJ, Schram MT, et al. Carotid stiffness is associated with impairment of cognitive performance in individuals with and without type 2 diabetes. The Maastricht Study. *Atherosclerosis*. Oct 2016;253:186-193. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.912
3. Álvarez-Bueno C, Cunha PG, Martínez-Vizcaíno V, et al. Arterial Stiffness and Cognition Among Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational and Longitudinal Studies. *J Am Heart Assoc*. Mar 3 2020;9(5):e014621. doi:10.1161/jaha.119.014621
4. Winder NR, Reeve EH, Walker AE. Large artery stiffness and brain health: insights from animal models. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. Jan 1 2021;320 (1):H424-h431. doi:10.1152/ajpheart.00696.2020
5. Butlin M, Tan I, Spronck B, Avolio AP. Measuring Arterial Stiffness in Animal Experimental Studies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. May 2020;40 (5):1068-1077. doi:10.1161/atvbaha.119.313861

6. Wu CF, Liu PY, Wu TJ, Hung Y, Yang SP, Lin GM. Therapeutic modification of arterial stiffness: An update and comprehensive review. *World J Cardiol.* Nov 26 2015;7(11):742-53. doi:10.4330/wjc.v7.i11.742
7. Wilkinson IB, Mäki-Petäjä KM, Mitchell GF. Uses of Arterial Stiffness in Clinical Practice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* May 2020;40 (5):1063-1067. doi:10.1161/atvbaha.120.313130
8. Park W, Park HY, Lim K, Park J. The role of habitual physical activity on arterial stiffness in elderly Individuals: a systematic review and meta-analysis. *J Exerc Nutrition Biochem.* Dec 31 2017;21(4):16-21. doi:10.20463/jenb.2017.0041
9. Tanaka H, Safar ME. Influence of lifestyle modification on arterial stiffness and wave reflections. *Am J Hypertens.* Jan 2005;18 (1):137-44. doi:10.1016/j.amjhyper.2004.07.008
10. Sugawara J, Otsuki T, Tanabe T, Hayashi K, Maeda S, Matsuda M. Physical activity duration, intensity, and arterial stiffening in postmenopausal women. *Am J Hypertens.* Oct 2006;19 (10):1032-6. doi:10.1016/j.amjhyper.2006.03.008
11. Barnes JN, Corkery AT. Exercise Improves Vascular Function, but does this Translate to the Brain? *Brain Plast.* Dec 12 2018;4(1):65-79. doi:10.3233/BPL-180075
12. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens.* Mar 2012;30(3):445-8. doi:10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0
13. Badji A, Noriega de la Colina A, Karakuzu A, et al. Arterial stiffness and white matter integrity in the elderly: A diffusion tensor and magnetization transfer imaging study. *Neuroimage.* Feb 1 2019;186:577-585. doi:10.1016/j.neuroimage.2018.11.015
14. Badji A, Noriega de la Colina A, Karakuzu A, et al. Arterial stiffness cut-off value and white matter integrity in the elderly. *Neuroimage Clin.* Sep 16 2019;102007. doi:10.1016/j.nicl.2019.102007
15. Watson NL, Sutton-Tyrrell K, Rosano C, et al. Arterial stiffness and cognitive decline in well-functioning older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* Dec 2011;66(12):1336-42. doi:10.1093/gerona/glr119
16. O'Connor PJ, Tomporowski PD, Dishman RK. Age Moderates the Association of Aerobic Exercise with Initial Learning of an Online Task Requiring Cognitive Control. *J Int Neuropsychol Soc.* Nov 2015;21(10):802-15. doi:10.1017/s1355617715000685
17. Bherer L, Langeard A, Kaushal N, et al. Physical exercise training effect and mediation through cardiorespiratory fitness on dual-task performances differ in younger-old and older-old adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* May 23 2019;doi:10.1093/geronb/gbz066
18. Forman DE, Berman AD, McCabe CH, Baim DS, Wei JY. PTCA in the elderly: the "young-old" versus the "old-old". *J Am Geriatr Soc.* Jan 1992;40 (1):19-22. doi:10.1111/j.1532-5415.1992.tb01823.x
19. Bherer L, Kramer AF, Peterson MS, Colcombe S, Erickson K, Becic E. Training effects on dual-task performance: are there age-related differences in plasticity of attentional control? *Psychol Aging.* Dec 2005;20(4):695-709. doi:10.1037/0882-7974.20.4.695

20. Coll-Adrós N, León M, Valech N, et al. Physical activity is associated with better global cognition and frontal function in overweight/obese older adults with metabolic syndrome. *Eur Rev Aging Phys Act.* 2019;16:23. doi:10.1186/s11556-019-0229-y
21. Endes S, Schaffner E, Caviezel S, et al. Long-term physical activity is associated with reduced arterial stiffness in older adults: longitudinal results of the SAPALDIA cohort study. *Age Ageing.* Jan 2016;45 (1):110-5. doi:10.1093/ageing/afv172
22. Busse AL, Gil G, Santarém JM, Jacob Filho W. Physical activity and cognition in the elderly: A review. *Dement Neuropsychol.* Jul-Sep 2009;3(3):204-208. doi:10.1590/s1980-57642009dn30300005
23. Elias MF, Robbins MA, Budge MM, Abhayaratna WP, Dore GA, Elias PK. Arterial pulse wave velocity and cognition with advancing age. *Hypertension.* Apr 2009;53(4):668-73. doi:10.1161/hypertensionaha.108.126342
24. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness : methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* Nov 2006;27(21):2588-605. doi:10.1093/eurheartj/ehl254
25. Nerenberg KA, Zarnke KB, Leung AA, et al. Hypertension Canada's 2018 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. *Can J Cardiol.* May 2018;34 (5):506-525. doi:10.1016/j.cjca.2018.02.022
26. Noriega de la Colina A, Badji A, Robitaille-Grou MC, et al. Associations Between Relative Morning Blood Pressure, Cerebral Blood Flow, and Memory in Older Adults Treated and Controlled for Hypertension. *Hypertension.* May 5 2021;77 (5):1703-1713. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16124
27. Vanroy C, Vanlandewijck Y, Cras P, et al. Is a coded physical activity diary valid for assessing physical activity level and energy expenditure in stroke patients? *PLoS One.* 2014;9(6):e98735. doi:10.1371/journal.pone.0098735
28. Prince SA, Reid RD, Reed JL. Comparison of self-reported and objectively measured levels of sitting and physical activity and associations with markers of health in cardiac rehabilitation patients. *Eur J Prev Cardiol.* Apr 2019;26(6):653-656. doi:10.1177/2047487318806357
29. Baecke JA, Burema J, Frijters JE. A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies. *Am J Clin Nutr.* Nov 1982;36(5):936-42. doi:10.1093/ajcn/36.5.936
30. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc.* Jul 2011;43(7):1334-59. doi:10.1249/MSS.0b013e318213fefb
31. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med.* Dec 2020;54(24):1451-1462. doi:10.1136/bjsports-2020-102955

32. American College of Sports M. *ACSM's guidelines for exercise testing and prescription*. Wolters Kluwer; 2018.
33. Jetté M, Sidney K, Blümchen G. Metabolic equivalents (METS) in exercise testing, exercise prescription, and evaluation of functional capacity. *Clin Cardiol*. Aug 1990;13 (8):555-65. doi:10.1002/clc.4960130809
34. Tombaugh TN, McIntyre NJ. The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc*. Sep 1992;40 (9):922-35.
35. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. Apr 2005;53(4):695-9. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
36. Desjardins-Crépeau L, Berryman N, Vu TT, et al. Physical functioning is associated with processing speed and executive functions in community-dwelling older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. Nov 2014;69(6):837-44. doi:10.1093/geronb/gbu036
37. Iacobucci D, Posavac SS, Kardes FR, Schneider MJ, Popovich DL. The median split: Robust, refined, and revived. *Journal of Consumer Psychology*. 2015/10/01/ 2015;25(4):690-704. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jcps.2015.06.014>
38. Hayes AF. *Introduction to mediation, moderation, and conditional process analysis : a regression-based approach*. Methodology in the social sciences. The Guilford Press; 2013:xvii, 507 pages.
39. Wettstein M, Kuźma E, Wahl HW, Heyl V. Cross-sectional and longitudinal relationship between neuroticism and cognitive ability in advanced old age: the moderating role of severe sensory impairment. *Aging Ment Health*. Sep 2016;20 (9):918-29. doi:10.1080/13607863.2015.1049119
40. Bertola L, Ávila RT, Bicalho MAC, Malloy-Diniz LF. Semantic memory, but not education or intelligence, moderates cognitive aging: a cross-sectional study. *Braz J Psychiatry*. Nov-Dec 2019;41 (6):535-539. doi:10.1590/1516-4446-2018-0290
41. McPhee JS, French DP, Jackson D, Nazroo J, Pendleton N, Degens H. Physical activity in older age: perspectives for healthy ageing and frailty. *Biogerontology*. Jun 2016;17(3):567-80. doi:10.1007/s10522-016-9641-0
42. Cremers LGM, Huizinga W, Niessen WJ, et al. Predicting Global Cognitive Decline in the General Population Using the Disease State Index. *Front Aging Neurosci*. 2019;11:379. doi:10.3389/fnagi.2019.00379
43. Badji A, Sabra D, Bherer L, Cohen-Adad J, Girouard H, Gauthier CJ. Arterial stiffness and brain integrity: A review of MRI findings. *Ageing Res Rev*. Aug 2019;53:100907. doi:10.1016/j.arr.2019.05.001
44. Kramer AF, Erickson KI, Colcombe SJ. Exercise, cognition, and the aging brain. *J Appl Physiol (1985)*. Oct 2006;101 (4):1237-42. doi:10.1152/jappphysiol.00500.2006
45. Barha CK, Best JR, Rosano C, Yaffe K, Catov JM, Liu-Ambrose T. Sex-Specific Relationship Between Long-Term Maintenance of Physical Activity and Cognition in the Health ABC Study:

Potential Role of Hippocampal and Dorsolateral Prefrontal Cortex Volume. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. Mar 9 2020;75(4):764-770. doi:10.1093/gerona/glz093

46. DuBose LE, Moser DJ, Harlynn E, Fiedorowicz JG, Pierce GL. Education moderates the effects of large central artery aging on cognitive performance in middle-aged and older adults. *Physiol Rep*. Dec 2019;7(23):e14291. doi:10.14814/phy2.14291

47. 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*. Jul 2012;42(7):808-15. doi:10.1111/j.1445-5994.2011.02645.x

48. Singer J, Trollor JN, Baune BT, Sachdev PS, Smith E. Arterial stiffness, the brain and cognition: a systematic review. *Ageing Res Rev*. May 2014;15:16-27. doi:10.1016/j.arr.2014.02.002

49. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. Jun 2007;25(6):1105-87. doi:10.1097/HJH.0b013e3281fc975a

50. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. Jul 2013;31(7):1281-357. doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc

51. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension*. Jan 2002;39(1):10-5. doi:10.1161/hy0102.099031

52. Tarumi T, de Jong DLK, Zhu DC, et al. Central artery stiffness, baroreflex sensitivity, and brain white matter neuronal fiber integrity in older adults. *NeuroImage*. 2015/04/15/ 2015;110:162-170. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.01.041>

53. Nilsson ED, Elmståhl S, Minthon L, et al. Nonlinear association between pulse wave velocity and cognitive function: a population-based study. *J Hypertens*. Nov 2014;32(11):2152-7; discussion 2157. doi:10.1097/hjh.0000000000000329

Table 1. Participant's Baseline Characteristics.

Measurement	All	Low-AS	High-AS	p-value ^A	Young-elderly	Elderly	p-value ^A
	(n = 110)	(n = 54)	(n = 56)		(n = 59)	(n = 51)	
Age (years) [§]	68.56 (3.62)	67.81 (3.43)	69.29 (3.68)	.510	65.86 (2.07)	71.69 (2.24)	<.001
Sex (% Male) [§]	46 (41.8%)	18 (33.3%)	28 (50.0%)	.085	29 (49.2%)	17 (33.3%)	.121
Education (years) ^A	16.06 (2.78)	16.35 (2.51)	15.73 (3.05)	.251	16.14 (2.43)	15.98 (3.14)	.774
BMI (Kg/m ²) ^B	26.78 (3.90)	26.80 (3.94)	26.76 (3.88)	.569	26.29 (3.65)	27.35 (4.14)	.228
24-hours SBP (mmHg) ^B	125.32 (11.96)	125.46 (12.40)	125.18 (11.63)	.603	124.71 (11.06)	126.02 (13.00)	.497
24-hours DBP (mmHg) ^B	74.00 (8.75)	74.31 (9.43)	73.69 (8.12)	.437	72.90 (7.58)	75.27 (9.86)	.153
Fasting Glucose (mmol/L) ^B	5.12 (0.50)	5.10 (0.48)	5.14 (0.53)	.985	5.11 (0.48)	5.12 (0.53)	.825
Total Cholesterol (mmol/L) ^B	5.25 (0.97)	5.19 (0.97)	5.29 (0.98)	.353	5.03 (0.94)	5.49 (0.96)	.393
HDL-c (mmol/L) ^B	1.48 (0.33)	1.53 (0.28)	1.45 (0.37)	.882	1.49 (0.36)	1.48 (0.28)	.817
LDL-c (mmol/L) ^B	3.15 (0.87)	3.14 (0.87)	3.17 (0.88)	.754	2.96 (0.86)	3.38 (0.84)	.279
Triglycerides (mmol/L) ^B	1.29 (0.68)	1.12 (0.49)	1.45 (0.80)	.041	1.22 (0.714)	1.36 (0.64)	.887
Creatinine (µmol/L) ^B	72.78 (17.17)	71.03 (15.35)	74.46 (18.74)	.774	74.53 (19.30)	70.75 (14.25)	.443
TSH (mIU/L) ^B	2.30 (1.25)	2.36 (1.29)	2.24 (1.20)	.496	2.16 (1.36)	2.46 (1.09)	.342
Physical Activity (min/day)	118.23 (65.53)	123.75 (66.40)	112.89 (64.83)	.189	113.17 (54.96)	124.08 (76.11)	.349
cf-PWV (m/s)	8.73 (1.77)	7.30 (0.75)	10.11 (1.29)	<.001	8.59 (1.75)	8.88 (1.79)	.595
MMSE (score)	28.97 (1.05)	29.11 (1.00)	28.83 (1.09)	.411	29.02 (1.09)	28.91 (1.02)	.790
MoCA (score)	27.80 (1.74)	27.95 (1.65)	27.66 (1.83)	.475	27.67 (1.63)	27.95 (1.87)	.694
Global Cognition (score)	.015 (0.73)	-.0984 (0.749)	.125 (0.70)	.180	-.068 (0.74)	.111 (0.71)	.069

^At-Test. [§]Fisher's exact test. ^BANCOVA: controlling for sex and age. ^CANCOVA: controlling for sex, age, and education. **BMI**: Body Mass Index. **Education** : years of formal education. **cf-PWV** : carotid-femoral Pulse Wave Velocity. **MMSE**: Mini-Mental State Examination. **AS** : Arterial Stiffness. **HDL**: high-density lipoprotein. **LDL**: low-density lipoprotein. **MMSE**: Mini-Mental State Examination. **TSH**: thyroid-stimulating hormone. **Mean (SD)**.

Table 2. Physical activity conditional effects on global cognition at determined values of arterial stiffness and age

Moderators		Effect	SE	p	CI
cf-PWV (M1)	Age (M2)				
< 8.5 m/s	< 68.5 years	.171	.245	.487	-.315 to .657
< 8.5 m/s	≥ 68.5 years	.574	.222	.011*	.133 to 1.014
≥ 8.5 m/s	< 68.5 years	.492	.190	.010*	.116 to .868
≥ 8.5 m/s	≥ 68.5 years	.002	.180	.990	-.355 to .359

cf-PWV: carotid–femoral pulse wave velocity. **CI:** confidence interval. **M1:** moderator 1. **M2:** moderator 2. **SE:** standard error. $p < 0.05$.

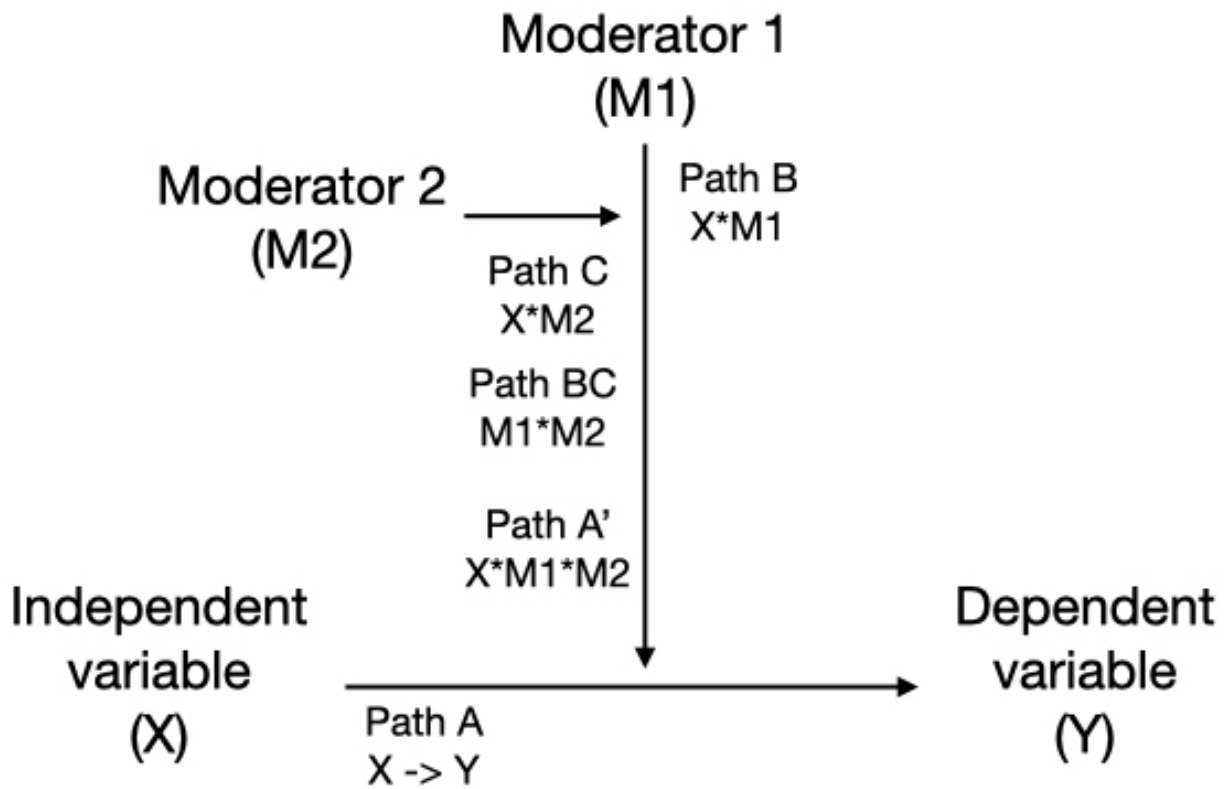


Figure 1. Overall double moderation model for age and arterial stiffness contribution to the relationship between physical activity and global cognition.

Figure 1

M1: Arterial Stiffness, **M2:** Age, **X :** Physical activity, **Y:** Global Cognition.

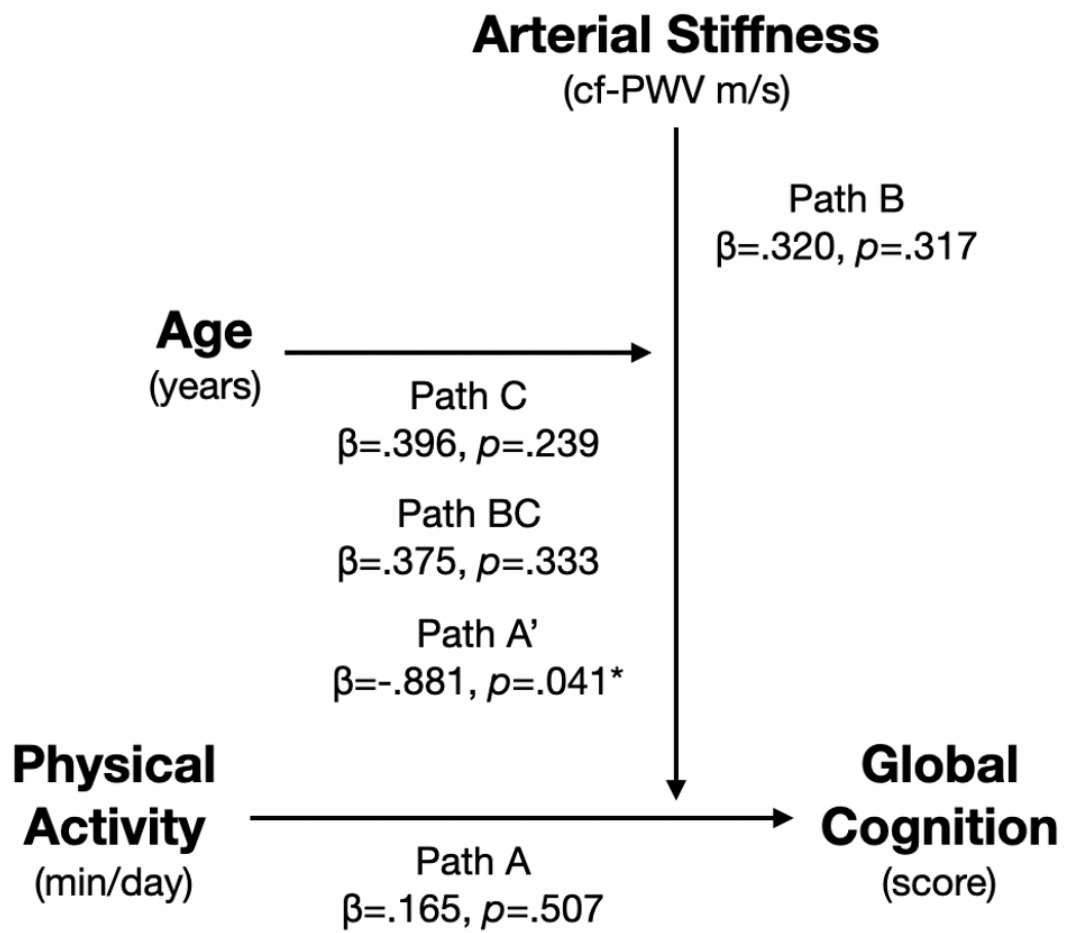


Figure 2. Unconditional interaction between physical activity, arterial stiffness, and age.

β : standardized regression coefficients. **cf-PWV** : carotid–femoral Pulse wave velocity. **Model:** $R^2.0.192, p=.040$.

CHAPITRE VI

DISCUSSION GÉNÉRALE

Comme indiqué dans l'introduction, les défis démographiques actuels liés au vieillissement de la population en raison de l'allongement de l'espérance de vie posent la nécessité d'explorer plus tôt dans la vie les maladies qui conduisent à une invalidité et à une perte d'autonomie. Dans cette logique, les maladies vasculaires possèdent un double impact, car elles ont des effets à la fois sur la fonctionnalité cardiaque, rénale, oculaire et cérébrale et sur l'intégrité structurelle de ces organes. Les événements cardiovasculaires continuent d'être la principale cause de décès dans le monde, bien que les chiffres de mortalité associés à ces maladies aient constamment diminué au cours de la dernière décennie dans les économies à revenu élevé. Néanmoins, les conséquences d'un événement cardiovasculaire continuent d'entraîner une incapacité associée et une qualité de vie amoindrie. De plus, le développement des maladies cardiovasculaires ne se limite pas à leur impact sur le cœur et le système vasculaire proximal, mais il a des répercussions sur le système vasculaire cérébral et un effet substantiel sur les structures cérébrales et les processus cognitifs. Les maladies cardiovasculaires se développent au cours du vieillissement, impliquant plusieurs facteurs génétiques, structurels et liés au mode de vie qui augmentent ou diminuent le risque de détérioration cardiaque et cognitive. L'hypertension artérielle est le plus grand facteur de risque modifiable pour le développement de maladies cardiovasculaires et la rigidité artérielle est un élément clé du développement de l'hypertension artérielle chez les personnes âgées et dans l'induction des lésions des organes terminaux. Bien que les deux phénomènes puissent se produire indépendamment l'un de l'autre, ils peuvent devenir synergiques et participent à un cercle vicieux de dommages vasculaires [393, 394]. Les deux phénomènes ont été associés à une diminution des performances cognitives chez les personnes âgées. Néanmoins, on ne sait toujours pas comment ils interagissent avec différentes structures cérébrales et comment leurs effets sur le cerveau se traduisent par différents processus cognitifs. Bien qu'il existe une littérature considérable suggérant que l'hypertension artérielle et la rigidité artérielle sont des éléments clés dans le développement du déclin cognitif, la façon dont ces processus s'interconnectent reste à élucider. Il est important de comprendre que le vieillissement reste le plus grand facteur de risque pour le développement des deux phénomènes, et

de nombreuses interventions comportementales ont proposé d'utiliser l'activité physique pour atténuer ou réduire leurs effets néfastes sur la cognition. Néanmoins, pour que les interventions d'activité physique soient efficaces, nous devons en connaître la quantité et l'intensité.

6.1. Synthèse des résultats et interprétation

Cette thèse propose une compréhension plus approfondie de la façon dont les mécanismes vasculaires relient la PA et la rigidité artérielle aux structures cérébrales et aux fonctions cognitives du cerveau vieillissant tout en proposant un modèle pour que les activités physiques deviennent efficaces pour de meilleurs résultats cognitifs en tenant compte des niveaux de rigidité artérielle et de l'âge. Le chapitre 2 présente une comparaison pour les fonctions cognitives (flexibilité cognitive, mémoire de travail, mémoire épisodique et vitesse de traitement), entre les personnes âgées de 65 à 75 ans souffrant d'hypertension artérielle contrôlée et leurs homologues sans hypertension artérielle. Les performances dans les tâches de mémoire épisodique dans le groupe normotendu étaient supérieures comparativement au groupe présentant des charges de PAS plus élevées dans le groupe hypertendu dont la PA est contrôlée. De plus, les charges de PAS sur 24 heures et les charges de PAS diurnes étaient toutes deux associées à des baisses de performance lors de tâches de flexibilité cognitive dans le groupe hypertendu contrôlé. Dans cette cohorte, des charges de PAS diurnes plus élevées étaient associées à des performances cognitives plus faibles chez les patients hypertendus sous traitement antihypertenseur et à une PA contrôlée. Au chapitre 3, une cohorte de personnes âgées souffrant d'hypertension artérielle contrôlée et leurs homologues normotendus du même âge ont été comparés pour l'impact des montées matinales de la PA sur le débit sanguin cérébral et la cognition. Dans cette cohorte, les montées matinales de PAS n'étaient pas associées à la cognition, mais une différence plus élevée de la différence matin-soir de la PA était associée à une diminution du débit sanguin cérébral dans la matière grise. De plus, des niveaux plus faibles de DSC dans la matière grise étaient associés à de meilleures performances en mémoire de travail et épisodique chez les personnes âgées à hypertension contrôlée. Au chapitre 4, l'effet des antihypertenseurs sur la cognition globale a été examiné sur cohorte populationnelle de 1607 personnes âgées au cours d'un suivi de quatre ans. Les femmes et les hommes prenant des inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II en monothérapie ou en association ont obtenu des scores cognitifs plus élevés que

les autres catégories. Les femmes prenant 2 ou 3 antihypertenseurs avaient les scores cognitifs les plus élevés et les hommes prenant plus de 2 antihypertenseurs avaient les scores cognitifs les plus bas après 4 ans. Cela a démontré que différentes approches interventionnelles sont nécessaires lorsque l'on considère l'interaction entre les antihypertenseurs et la cognition chez les hommes et les femmes. Enfin, au chapitre 5, l'âge et la rigidité artérielle modèrent l'interaction entre l'activité physique et la cognition globale dans un groupe d'adultes âgés en bonne santé. Plus de temps consacré à l'activité physique a eu un impact positif sur la cognition globale chez les personnes âgées plus jeunes présentant rigidité artérielle élevée ou chez les personnes âgées ayant une rigidité artérielle pas élevée, mais pas chez les personnes âgées ayant une rigidité artérielle élevée. Cela suggère que le bénéfice cognitif des interventions d'activité physique pourrait connaître un plafond à cause de comorbidités où d'autres interventions pourraient être nécessaires.

6.1.1. Les charges de pression artérielle, les dommages aux organes cibles et la cognition

Bien que le MAPA ait été présenté comme un outil de monitoring clinique dans les années 1960, la discussion quant à savoir si les périodes au-dessus des seuils de PA de 24 heures étaient un meilleur déterminant de l'hypertension artérielle que les valeurs moyennes en clinique a commencé au début des années 1980. Zachariah et al. (1988) [395] ont défini les charges de PA comme la proportion de mesures de PAS et PAD supérieures à 140/90 mm Hg et ont d'abord comparé les charges de PA à la PAMC chez 168 adultes hypertendus (31 % de femmes) âgés de 30 à 67 ans. Ils ont trouvé une variabilité intragroupe importante dans les charges de PAD chez les hypertendus diagnostiqués et les hypertendus limites. Plus important encore, leurs résultats ont montré que les charges de PAS définissent mieux les modèles d'hypertension artérielle que la PAMC. Cependant, White et al. (1989) [396] et White (1992) [397] ont suggéré que le seuil de PA nocturne devrait suivre les variations circadiennes de la PA, proposant ainsi un seuil de 120/80 mm Hg pour les charges de PA nocturne.

Plus tard, au début des années 1990, Bauwens et al. (1991) [398] ont démontré que des charges de PA plus élevées étaient associées à une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) chez des patients hypertendus récemment diagnostiqués. Alors que leur cohorte était plus jeune avec un âge moyen de 46 ans (tranche d'âge : 35-75, 63 % d'hommes), il y avait toujours une corrélation

positive entre une PAS plus élevée ($r = 0,408$, $p = 0,020$) ou des charges de PAD plus élevées ($r = 0,504$, $p = 0,003$) et de l'HVG, mais pas indépendamment du MAPA sur 24 heures (PAS moyenne sur 24 heures, $r = 0,344$, $p = 0,026$; PAD moyen sur 24 heures, $r = 0,490$, $p = 0,004$). Dans cette cohorte, la PA au cabinet n'était pas corrélée à l'HVG (PA au cabinet : $r = 0,085$, $p = \text{ns}$; PAD au cabinet : $r = -0,140$, $p = \text{ns}$). De plus, [Liu et al. \(2013\) \[264\]](#) dans un groupe de 869 personnes souffrant d'hypertension artérielle qui ne prenaient plus de médicaments antihypertenseurs pour l'étude (49 % d'hommes, âge moyen de 51 ans), ont découvert que les charges de PA (PAS et PAD) étaient associées à la HVG, à la VOP brachiale-cheville, à la VOP-cf, et à la microalbuminurie, tous des substituts des lésions hypertensives des organes cibles. Cependant, cette association n'était pas indépendante de la PAM sur 24 heures.

Il est pertinent d'observer l'HVG comme un point clinique importante chez les patients hypertendus [399]. Elle précède généralement le diagnostic clinique d'hypertension artérielle et a été signalée dans des groupes d'âge plus jeunes comme autour de la quarantaine [400]. Comme exploré dans l'introduction, maintenir une PA élevée entraîne des lésions asymptomatiques des organes cibles [401][402][403]. Si nous pouvons observer des associations entre les charges de PA et les lésions des organes cibles dans les fonctions et structures cardiaques et rénales, il est alors pertinent d'explorer si ces mêmes phénomènes apparaissent dans d'autres régions d'organes cibles comme le cerveau. L'association entre l'hypertension artérielle et la cognition n'est pas nouvelle, cependant, [Noriega de la Colina et al. \(2019\) \[404\]](#) a démontré pour la première fois, à notre connaissance, une association entre les charges de PA et les performances cognitives. Dans [Noriega de la Colina et al. \(2019\) \[404\]](#), nous avons utilisé les lignes directrices du Programme éducatif canadien sur l'hypertension (PECH – 2017) pour le MAPA sur 24 heures pour définir les seuils des charges de PA. Ces directives recommandent de catégoriser l'hypertension artérielle lorsque la PAS sur 24 heures ≥ 130 mm Hg ou la PAD ≥ 80 mm Hg, ou la PAS diurne moyenne ≥ 135 mm Hg ou la PAD diurne moyenne ≥ 85 mm Hg. Cela diffère de [Bauwens et al. \(1991\) \[398\]](#) qui ont utilisé une PAD > 90 mm Hg ou une PAS > 140 mm Hg pour catégoriser une PA élevée par rapport aux lésions cardiaques des organes cibles, mais étaient similaires aux critères utilisés par [Liu et al. \(2013\) \[264\]](#).

Dans [Noriega de la Colina et al. \(2019\) \[404\]](#), nous avons rapporté que chez les personnes âgées hypertendues ayant une PA contrôlée et prenant des médicaments antihypertenseurs, la

charge de PAS diurne (i.e. ≥ 135 mm Hg) était directement corrélée avec le temps de réaction dans les tests de flexibilité cognitive et de vitesse de traitement. Bien qu'il n'y ait pas d'autres études directes comparant les charges de PA aux performances cognitives, si nous considérons que les charges de PA peuvent suivre certains modèles de variabilité de PA circadiens, nous pouvons alors explorer les résultats de [Cho et al. \(2017\)](#) [204]. Ils ont découvert que chez 232 personnes âgées hypertendues bien contrôlées, une VPA plus élevée, mais pas une PAM sur 24 heures plus élevée était associée à de moins bonnes performances aux tests d'attention et de nomination. Cependant, [Cho et al. \(2017\)](#) [204] ont utilisé un écart-type pondéré de PAS, pour décrire la VPA. Pour le calculer, ils ont utilisé les écarts-types de jour et de nuit qui ont été ajustés pour le nombre d'heures incluses dans une période donnée. Bien qu'il s'agisse d'une méthode légitime pour déterminer la VPA, elle diffère des charges de PA car elle n'est pas liée aux seuils de PA recommandés, mais plutôt à la variabilité individuelle de la PA des patients.

La VPA est déjà elle-même associée au déclin cognitif, comme l'ont démontré [Kim et al. \(2021\)](#) [405], qui dans la sous étude PICASSO, a suivi 746 personnes âgées pendant 2,6 ans et a mesuré leur VPA visite à visite à l'aide de mesures standard de la PA en cabinet. Leurs résultats ont associé une VPA plus élevée de visite à visite à un déclin cognitif plus rapide au fil du temps, comme mesuré par le MMSE et le MoCA (cognition globale).

[Noriega de la Colina et al. \(2019\)](#) [404] ont examiné l'impact de la PA à l'aide des seuils recommandés par les lignes directrices. D'autres études ont tenu compte de l'impact d'une PA au-dessus de ces seuils sur les performances cognitives. Des exemples en sont [Kilander et al. \(1998\)](#) [406] qui ont suivi pendant 20 ans, 999 hommes présentant des facteurs de risque cardiovasculaire et âgés de 50 ans au départ. Ils ont découvert qu'une PAM élevée sur 24 heures était liée au déclin cognitif après 20 ans surtout dans la flexibilité cognitive (mesurée avec le TMT-B). En particulier, le statut de *non-dipping* et la PAD sur 24 heures étaient inversement corrélés avec les fonctions cognitives (score composite de MMSE, TMT-A et le TMT-B). Il est pertinent de mentionner que le TMT-A a été décrit comme un proxy de la vitesse de traitement [407], tandis que le TMT-B est un proxy pour la flexibilité cognitive [408]. Alors que [Noriega de la Colina et al. \(2019\)](#) [404] ont partagé cette affectation des domaines cognitifs avec [Kilander et al. \(1998\)](#) [406], des différences substantielles existent dans l'approche méthodologique qu'il est important de discuter. [Kilander et](#)

al. (1998) [406] n'ont examiné que les hommes et il n'est pas certain que la relation entre l'hypertension artérielle et le déclin cognitif soit similaire chez les femmes. De plus, dans Kilander et al. (1998) [406] la relation entre une PA plus élevée et des performances cognitives moins bonnes était la plus forte chez les individus non traités, tandis que chez Noriega de la Colina et al. (2019) [404] les participants ont été traités et contrôlés pour la PA. Cependant, nous soutenons que leur état hypertendu pourrait partager des processus physiopathologiques similaires à ceux des participants non traités de Kilander et al. (1998) [406], conduisant ainsi à des résultats similaires à la fois en termes de flexibilité cognitive et de vitesse de traitement. C'est certainement vrai dans les cohortes plus jeunes, comme le décrivent Yaffe et al. (2014) [409], qui, sur 5115 participants (43,6 % d'hommes) âgés de 18 à 30 ans au moment du recrutement, ont observé de moins bonnes performances cognitives au test d'interférence couleur-mot ou Stroop (flexibilité cognitive), au test de substitution chiffre-symbole (vitesse de traitement), et sur le rappel différé du test d'apprentissage verbal auditif de Rey (mémoire épisodique) en fonction de l'exposition cumulative à des pressions artérielles élevées (déterminées par l'aire sous la courbe des PAS et PAD) après un suivi de 25 ans.

Le test de tracé reflète les fonctions sous corticofrontales, une zone qui peut être altérée en association avec des lésions des petits vaisseaux dans la maladie hypertensive [410]. Par conséquent, l'association entre les charges diurnes de PA, la flexibilité cognitive et la vitesse de traitement chez les patients hypertendus traités pourrait avoir à faire soit en prélude à des dommages qui ne sont pas inversés par les médicaments antihypertenseurs, soit parce que ces médicaments ne tiennent pas compte des oscillations de la PA dans les cas d'hypertension artérielle limite.

6.1.2 Le lien entre les montées matinales de PA – le débit sanguin cérébral – la cognition chez les patients hypertendus traités

Les montées matinales de PA ont déjà été décrites en détail en ce qui concerne leur association avec des événements cardiovasculaires et vasculaires cérébraux [249], cependant, leur relation avec la cognition est moins claire. Les montées de PA du matin sont un phénomène physiologique, ce n'est que lorsque les montées matinales sont trop élevées que le phénomène entre en territoire physiopathologique et devient un facteur de risque d'événements vasculaires cérébraux. Donc, les montées matinales excessives dépassent un seuil de PA. Compte tenu de ce dernier point

et de l'absence d'une méthode claire pour calculer les montées de PA du matin dans la littérature, dans [Noriega de la Colina et al. \(2021\)](#) [411] nous avons décidé de proposer plutôt le terme «PA relative du matin» afin de désigner la PA matinale par rapport aux autres périodes de la journée. [Kario et al. \(2006\)](#) [412], ont déjà décrit que la différence matin-soir de PAS est associée à un risque accru d'AVC (augmentation de 10 mmHg, RR=1,24; p=0,0025) indépendamment de la PAS moyenne du matin et de la PAS du soir. Dans cette étude, Kario et al. (2006) ont examiné 519 personnes âgées (âge moyen de 72 ans), avec hypertension artérielle, mais sans traitement antihypertenseur, pendant les 14 jours précédant l'étude et les ont suivis pendant une moyenne de 41 mois. Pour examiner la PA ambulatoire, ils ont utilisé l'un des trois appareils automatiques différents qui mesuraient la PA toutes les 30 minutes pendant 24 heures. Au cours des 41 mois de suivi, ils ont enregistré l'incidence des AVC (RR ajusté = 6,6; p < 0,001) qu'ils ont trouvés plus élevés chez les personnes ayant une PA matinale élevée (c.-à-d. PAS moyenne du matin et du soir > 135 mmHg et la différence de la PA du matin moins la PA du soir >20 mmHg) que les autres groupes, y compris ceux sans différence matin-soir élevée (<20 mmHg) ou ceux sans PAS moyenne du matin et du soir élevée (>135 mmHg).

Les personnes présentant une différence de PAS matin-soir plus élevée ont clairement une association positive avec un risque plus élevé d'AVC. Dans ce cas, [Kario et al. \(2006\)](#) [412] proposent l'existence de mécanismes distincts par lesquels des différences élevées entre la PA du matin et celle du soir seraient associées à une incidence élevée des infarctus cérébraux silencieux (ICS) et des AVC. Ils suggèrent que les ICS sont associés à une hypertension artérielle soutenue et pourraient précéder le développement d'un AVC clinique. Les ICS surviennent plus fréquemment dans les petites artères cérébrales perforantes [413] et ont tendance à être décrites comme de petits infarctus lacunaires [414]. D'autre part, les AVC cliniques sont plus fréquemment observés dans les grandes artères cérébrales et leur développement a été décrit comme faisant partie d'une surcharge vasculaire [412, 415]. Ce processus a été décrit comme étant lié à une contrainte de cisaillement accrue pressant la paroi artérielle dans les périodes du matin [416].

Comme discuté, des études longitudinales présentent des associations entre une PA du matin élevée et un risque plus élevé d'événements vasculaires cérébraux, mais en général, la relation physiopathologique entre la PA et la cognition n'est pas bien comprise [417]. [Novak et al. \(2010\)](#) [418] suggèrent que ce lien est en relation avec l'hypoperfusion cérébrale et la neurodégénérescence. [Coca](#)

et al. (2013) [417] a expliqué que la réponse de la circulation cérébrale à l'hypertension artérielle se fait par des changements adaptatifs. Par conséquent, dans Noriega de la Colina et al. (2021) [411], nous avons exploré comment la PA relative du matin interagit avec le DSC et la cognition des personnes âgées. Conformément à notre hypothèse, de plus larges différences de PA entre le matin et le soir sont associées à un DSC plus faible de la matière grise chez les personnes âgées hypertendues, indépendamment de leur VPA. Ces résultats sont en accord avec les études précédentes montrant un impact plus élevé d'une PA sur le DSC des personnes âgées hypertendues [419, 420]. Liptsitz et al. (2000) [419] ont constaté que les personnes âgées hypertendues traitées et normotendues présentaient une réponse vasculaire cérébrale réduite aux changements de la pression partielle du CO₂ artériel, par rapport de jeunes participants, tout en préservant la capacité d'autorégulation du DSC en réaction à une hypotension orthostatique aiguë. Ceci est caractéristiquement important, car Strandgaard et al. (1995) [421] ont rapporté qu'une hypertension artérielle chronique déplace les seuils supérieurs et inférieurs d'autorégulation du DSC vers une pression plus élevée.

Lors de l'évaluation de la relation entre le DSC et la cognition, nous nous attendions à observer qu'une diminution du DSC ait une relation directe avec des performances cognitives plus faibles, comme cela a été largement rapporté dans la littérature dans différents groupes de patients. Ces relations ont été rapportées chez des individus sains [422], chez des personnes âgées hypertendues atteintes d'une maladie des petits vaisseaux cérébraux, mais sans troubles cognitifs [423], chez des patients atteints de diabète de type 2 [424], et les patients atteints de la maladie d'Alzheimer [425] pour n'en citer que quelques-uns.

Cependant, contrairement à ces observations précédentes, dans Noriega de la Colina et al. (2021) [411], nous avons constaté qu'un DSC plus élevé dans la matière grise était associé à des performances cognitives plus faibles dans la mémoire de travail et la mémoire épisodique. Ces relations étaient présentes chez les personnes âgées hypertendues traitées prenant des médicaments antihypertenseurs et avec une PA contrôlée, mais pas chez leurs homologues normotendus. Ce modèle de DSC plus élevé correspondant à des performances cognitives plus faibles a déjà été observé chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale terminale [426]. Alors que le dysfonctionnement rénal est déjà manifestement significatif sur le plan clinique, une perfusion

cérébrale plus élevée, chez les personnes âgées, pourrait être le signe d'une lésion vasculaire apparente. Cheng et al. (2019) [426] ont proposé que l'hypertension artérielle et le dérèglement vasculaire cérébral qui en découle puissent constituer le mécanisme déclencheur de l'hyperperfusion transitoire. Dans l'étude de Noriega de la Colina et al. (2021) [411] (âge moyen de 68,9 ans), le DSC-MG moyen était de $50,76 \pm 8,07$ mL/100 g/min sans différence entre les normotendus (DSC-MG, $51,06 \pm 8,60$ mL/100 g/min) et les hypertendus traités (DSC-MG, $50,28 \pm 7,28$ mL/100 g/min). Ces niveaux sont plus élevés que la moyenne des populations du même âge (âge ≥ 60 ans, DSC = $42,7 \pm 0,8$ mL/100 g/min), mais similaire aux personnes d'âge moyen ($40 \leq \text{âges} < 60$ ans, DSC = $52,0 \pm 10,7$ mL/100 g/min) et aux adultes plus jeunes (âge < 40 ans, DSC $52,6 \pm 9,3$ mL/100 g/min) [302].

Cependant, Chen et al. 2011 [302] a rapporté que le DSC-MG exprime une variabilité considérable dans leurs métriques de débit par région entre les adultes plus jeunes, d'âge moyen et les adultes plus âgés (e.g., personnes âgées, DSC-péricalcarine, $52,7 \pm 12,3$ mL/100 g/min vs personnes âgées, DSC-hippocampe, $43,7 \pm 8,6$ mL/100 g/min). Cette variabilité est également présente lorsque l'on compare le DSC entre les groupes d'âge; des zones comme le pôle frontal, la région frontale moyenne caudale, la région pariétale inférieure, etc. présentaient un DSC plus faible chez les personnes âgées que chez les jeunes adultes ou les adultes d'âge moyen [302]. Leurs résultats étaient conformes aux études précédentes [427, 428]. Par conséquent, l'association de performances plus élevées dans la mémoire de travail et la mémoire épisodique avec un DSC-MG plus faible chez les individus hypertendus traités pourrait s'expliquer par les mécanismes physiopathologiques par lesquels l'hypertension artérielle affecte différentes régions du cerveau. Le cortex préfrontal dorsolatéral est responsable en grande partie des performances des tâches de mémoire de travail [429] et l'hippocampe, la région parahippocampique et le cortex préfrontal sont importants pour la mémoire épisodique [430]. Néanmoins, ils sont également des zones vulnérables non seulement au cours du processus de vieillissement comme on le voit chez les personnes âgées en bonne santé [431-433], mais aussi des régions cérébrales particulièrement sensibles aux effets délétères de l'hypertension artérielle [434, 435]. Par conséquent, alors que dans Noriega de la Colina et al. (2021) [411] la PA relative du matin n'est pas directement associée aux performances cognitives, la nature transversale de l'étude pourrait afficher un seul moment où les mécanismes compensatoires sont dans le maintien des performances cognitives. Chez les personnes âgées hypertendues traitées

sans déficience cognitive, cet affichage d'une relation entre une PA relative du matin plus élevée et un DSC-MG plus bas est distinct de la relation entre un DSC-MG plus élevé et des performances cognitives plus faibles dans la mémoire de travail et épisodique. Les deux relations sont donc soutenues par des études antérieures où des mécanismes de dysfonctionnement vasculaire (i.e. hyperperfusion) sont associés au débit sanguin des régions du cerveau responsables des tâches cognitives affectées. Bien que ces associations élargissent les connaissances actuelles dans la littérature, elles nécessitent toujours une évaluation longitudinale qui donne une image au fil du temps.

6.1.3 Antihypertenseurs et différences entre les sexes pour les performances cognitives chez les personnes âgées

Comme nous l'avons vu dans les chapitres précédents, les personnes âgées hypertendues traitées ne sont pas nécessairement protégées de l'impact des différentes composantes de l'hypertension artérielle. Cela pourrait être dû au rôle des différents antihypertenseurs, à leurs propriétés et à leurs mécanismes d'action. La relation entre les différents antihypertenseurs et la cognition a été largement explorée dans la littérature [436, 437]. La conclusion générale a toujours été qu'il existe des preuves d'une fonction cognitive préservée chez les adultes traités pour l'hypertension artérielle, quel que soit le type de médicament [438, 439]. Cependant, plusieurs études ont montré des bénéfices en tant qu'associations avec un risque plus faible de développer des troubles cognitifs ou démence avec l'utilisation de types spécifiques d'antihypertenseurs comme c'est le cas de [Gelber et al. \(2013\)](#) [440] avec des β bloquants chez des hommes Japonais-Américains, [Forrette et al. \(1998\)](#) [441] dans l'essai SYS-EUR avec des ICC chez des personnes âgées d'au moins 60 ans ou plus, [Ouk et al. \(2021\)](#) [442] avec des ARA II chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, et [Ho et al. \(2021\)](#) [443] avec des médicaments ne traversant pas la BHE comme certains iECA et ARA II chez les adultes d'âge moyen et les personnes âgées sans démence.

Ces écarts de bénéfice en lien avec l'utilisation de l'une ou l'autre classe d'antihypertenseurs existent pour des groupes de patients spécifiques et des comorbidités qui incluent également des différences de résultat selon le sexe. Des différences entre les sexes existent déjà en ce qui concerne les profils de PA et leur effet sur le seuil de risque cardiovasculaire. Déjà [Boggia et al. \(2011\)](#) [444] ont

rapporté que les femmes avaient un risque plus élevé de développer un événement cardiovasculaire en tenant compte que de la PAS moyenne ambulatoire sur 24 heures ou de la PAS nocturne par rapport aux hommes, tels que mesurés par MAPA sur 24 heures. [Hermida et al. \(2013\)](#) [445] ont suggéré que le seuil de PA lors de l'utilisation du MAPA sur 24 heures devrait être différent entre les hommes et les femmes pour tenir compte de ces schémas de PA qui semblent exposer les femmes à un risque plus élevé d'événement cardiovasculaire. Ils ont suggéré un seuil MAPA pour les femmes de 125/80 mmHg pour le jour et 110/65 mmHg pour la nuit tout en conservant un seuil de 135/85 mmHg pour le jour et 120/70 mmHg pour la nuit pour les hommes. Ces différences vont plus loin et incluent des modèles d'utilisation de médicaments antihypertenseurs. Par exemple, [Wang et al. \(2019\)](#) [446] ont rapporté les meilleurs taux de contrôle de la PA par les iECAs chez les hommes de trois groupes d'âge différents (18-44, 45-64, > 65 ans) par rapport aux diurétiques, aux inhibiteurs calciques, aux ARA et aux bêtabloquants, tout en atteignant les pires contrôles de la PA chez les femmes des trois mêmes groupes d'âge. L'efficacité du contrôle de la PA par les iECAs diminuait avec l'âge, mais le contrôle de la PA demeurait plus élevé. Les iECAs donnent les taux de contrôle de la PA les plus bas chez les femmes de tout groupe d'âge. Chez les hommes plus âgés (≥ 65 ans), les diurétiques avaient les taux de contrôle de la PA les plus bas tandis que chez les femmes plus âgées, ils présentaient les meilleurs taux de contrôle de la PA. Dans leur étude, [Wang et al. \(2019\)](#) [446] ont rapporté que les ICC étaient le groupe de médicament le plus utilisé parmi tous les groupes d'âge, cependant, leurs taux de contrôle de la PA étaient les moins efficaces pour les hommes plus jeunes (18-44 ans) et parmi les moins efficaces pour les hommes plus âgés (≥ 65 ans). Ces résultats vont dans le sens de [Noriega de la Colina et al. \(2021\)](#) [447] qui a révélé que les iECAs chez les hommes avaient un résultat cognitif global similaire aux individus normotendus, tandis que les diurétiques donnaient les pires performances globales dans les tâches cognitives globales. Dans notre cohorte, alors que les diurétiques résultaient en une performance similaire ou meilleure dans les tâches cognitives globales par rapport aux normotensifs au fil du temps, ce sont les femmes prenant des ARA II qui ont affiché les performances cognitives les plus élevées de la cohorte. Les pires performances cognitives relatives ont pu être observées chez les femmes prenant des iECAs, mais ces résultats n'étaient pas statistiquement significatifs. D'autres études ont décrit que les

femmes ont tendance à avoir une adhérence plus élevée que les hommes aux médicaments antihypertenseurs et que cela augmente avec l'âge [448].

Un contrôle adéquat de la PA permet de réduire le risque de dysfonctionnement vasculaire au fil du temps et donc de réduire les dommages structurels ultérieurs. Parce qu'un meilleur contrôle de la PA s'associe à de meilleures performances cognitives [449], la façon dont le contrôle de la PA par les antihypertenseurs se traduit en des performances cognitives plus élevées se traduit aux performances cognitives dans des groupes antihypertenseurs similaires mérite un examen plus approfondi [446]. Ces preuves suggèrent d'explorer des traitements différenciés de la PA pour les hommes et les femmes non seulement pour leur risque cardiovasculaire, mais pour la préservation des capacités cognitives.

6.1.4 Approches non pharmacologiques de l'hypertension artérielle et de la rigidité artérielle

L'âge d'apparition de l'hypertension artérielle est un élément important pour déterminer les performances cognitives futures. Le développement de l'hypertension artérielle à partir de la quarantaine est associé à l'incidence de la démence en fin de vie [320]. Cependant, un âge d'apparition tardif de l'hypertension artérielle pourrait être dans certains groupes, un mécanisme compensatoire [450]. Suvila et al. (2021) [451] ont mesuré la PA et le volume cérébral par l'IRM dans une cohorte d'adultes vivant dans la communauté pour plus de 30 ans et ont découvert que l'âge d'apparition de l'hypertension artérielle était essentiel pour déterminer le risque de démence et de dysfonctionnement cognitif plus tard dans la vie. Cela pourrait être dû à la nature chronique de la maladie hypertensive qui implique un fardeau d'exposition cumulatif [452]. Des dommages soutenus aux structures cérébrales semblent être associés à des troubles cognitifs [453].

L'âge est déjà le principal moteur du déclin cognitif, mais aussi de l'incidence de l'hypertension artérielle et de la rigidité artérielle. Au cours du processus de vieillissement, certaines personnes développeront une hypertension artérielle seule tandis que d'autres l'accompagneront de phénomènes parallèles comme la rigidité artérielle. Les artères deviennent plus rigides à mesure que les humains vieillissent. Cependant, le niveau de rigidité varie considérablement d'un individu à l'autre et pourrait refléter le niveau de dysfonctionnement vasculaire à un moment donné. Bien qu'il soit difficile d'évaluer quelle pathologie apparaît en premier, l'hypertension artérielle ou la rigidité artérielle,

il est clair qu'elles peuvent apparaître de manière concomitante. Selon la PA, il existe des valeurs «normales» ou «communes» suggérées pour la rigidité artérielle. Grâce aux recommandations mentionnées dans les lignes directrices, le niveau de rigidité artérielle a été fixé d'abord à une VOP-cf de 12 m/s, puis à 10 m/s. Cependant, comme nous l'avons vu dans le cas de l'hypertension artérielle, les seuils recommandés peuvent changer en fonction de certaines caractéristiques de la population. Par exemple, [Hermida et al. \(2013\)](#) [445] ont suggéré des seuils plus bas pour les mesures de MAPA chez les femmes que chez les hommes. Aussi, lors de l'examen de l'intégrité cérébrale, [Badji et al. \(2020\)](#) [300] suggèrent qu'un seuil de VOP-cf de 8,5 m/s pourrait être plus adéquat, car des niveaux de rigidité artérielle plus élevés étaient associés à des lésions microstructurales de la substance blanche.

Qu'il s'agisse de PA ou de rigidité artérielle, les approches non pharmacologiques comme la pratique d'une activité physique peuvent avoir des effets bénéfiques sur la santé du cerveau [454, 455] et la cognition [110, 456]. La pratique d'une activité physique a déjà justifié des études approfondies dans la littérature qui montrent leurs propriétés préventives pour l'hypertension artérielle [101, 457], et pour la rigidité artérielle [458, 459]. Cependant, lorsque l'on considère le fardeau cumulatif des deux maladies (hypertension artérielle et rigidité artérielle), il n'est pas clair jusqu'à quel niveau de rigidité artérielle et jusqu'à quel âge l'activité physique se traduirait par des avantages cognitifs, et après quand un traitement pharmacologique serait probablement nécessaire. Comme décrit précédemment, l'activité physique est déjà associée à une amélioration de la cognition et de la rigidité artérielle [460].

Les modérateurs de l'activité physique sur la santé du cerveau ont également été largement explorés. [Leckie et al. \(2012\)](#) [461] ont expliqué que parmi les modérateurs génétiques de l'activité physique et de la santé cérébrale figuraient le gène APOE, le facteur neurotrophique dérivé du cerveau et la catéchol-O-méthyltransférase. D'autre part, [Nascimento et al. \(2019\)](#) [462] ont rapporté que l'état physique était un médiateur entre la rigidité artérielle et la cognition chez les personnes âgées sans maladie chronique. [Nascimento et al. \(2019\)](#) [462] ont utilisé le même appareil que nous avons utilisé dans [Noriega de la Colina et al. \(2021\)](#) [463] pour mesurer la VOP-cf (SphygmoCor, AtCor Medical, Sydney, Australia). Cependant, ils avaient une population plus âgée (âge moyen

75±6,5 ans) et ils n'ont utilisé que le MoCA que pour l'évaluation cognitive alors que nous avons utilisé un score calculé à la fois du MoCA et du MMSE.

Le temps consacré à une activité physique d'intensité modérée supérieure à 150 minutes par semaine est le seuil recommandé pour des bénéfices cardiovasculaires [464]. Alors que plus de temps passé à faire de l'activité physique est associé à une meilleure forme cardiovasculaire et cognitive, selon notre Noriega de la Colina et al. (2021) [463], cet avantage a des limites lorsque les niveaux de VOP-cf sont supérieurs à 8,5 m/s chez les personnes âgées. Cette interaction entre la rigidité artérielle et l'âge permet d'identifier les individus qui pourraient ne pas bénéficier des interventions non pharmacologiques ou qui nécessiteraient des interventions d'activité physique et nutritionnels plus personnalisés ciblant la rigidité artérielle.

6.2. Apports de la thèse et implications cliniques

Pour déterminer comment l'hypertension artérielle affecte les performances cognitives, il est essentiel d'analyser davantage les différents éléments de la PA. Depuis que la MAPA est devenue un outil largement disponible pour diagnostiquer l'hypertension artérielle, il est possible d'explorer plus en détail les schémas d'hypertension artérielle qui étaient souvent passés inaperçus dans le passé. Un MAPA simple sur 24 heures permet aux cliniciens de déterminer à la fois les charges de PA et la PA relative du matin, ce qui n'aurait pas pu être pris en compte s'ils utilisaient la mesure de la PA en cabinet. L'utilisation de mesures simples comme la PA au bureau, bien que pratique, pourrait ignorer d'autres modèles d'hypertension artérielle qui finiront par produire des lésions organiques dans les organes cibles. Par conséquent, permettre aux cliniciens d'explorer une analyse complète de la PA est susceptible d'aider à prévenir de futurs dommages aux vaisseaux et les conséquences de l'état d'hypertension artérielle dans le cerveau, même chez les personnes hypertendues traitées.

De plus, cette thèse attire l'attention sur les classes d'antihypertenseurs et le nombre d'entre elles prises, qui peuvent avoir des conséquences différentes en ce qui concerne les performances cognitives chez les hommes et les femmes. Comme les hommes âgés ont tendance à avoir plus de comorbidités que leurs homologues féminines du même âge, il semble évident qu'ils pourraient avoir besoin d'une meilleure couverture antihypertensive que les femmes (c.-à-d. prendre un plus grand nombre d'antihypertenseurs), cependant, il semble que les hommes prenant des ARA II ont tendance

à avoir des performances cognitives les plus élevées après un suivi de 4 ans (même par rapport aux hommes normotendus), tandis que les femmes normotendues ont surpassé les femmes hypertendues traitées, quelle que soit la classe d'antihypertenseurs. Les cliniciens pourraient prendre en considération le fait que certains types d'antihypertenseurs (e.g., les ARA II) affichent systématiquement de meilleurs résultats en termes de performances cognitives, et que les femmes présentent un bénéfice cognitif lorsqu'elles prennent 2 ou 3 antihypertenseurs, mais pas 4 ou plus, tandis que les hommes ont de moins bonnes performances lorsqu'ils en prennent 3 ou plus.

Enfin, lorsqu'une approche non pharmacologique peut être utilisée, il est important de considérer l'importance de l'âge et du niveau de rigidité artérielle pour obtenir un bénéfice cognitif. Les cliniciens pourraient déjà tenir compte du fait que, chez les personnes âgées présentant une rigidité artérielle élevée, il faudrait consacrer plus de temps à l'activité physique pour obtenir les mêmes avantages cognitifs que chez les patients plus jeunes ou sans une rigidité artérielle élevée. Ces connaissances peuvent permettre des interventions sur mesure, des objectifs et des seuils à partir desquels un traitement pharmacologique peut être ajouté à la thérapie non pharmacologique.

6.3. Forces et limites

Il s'agit d'une étude approfondie de la relation entre les caractéristiques cardiovasculaires et la cognition qui a pour principaux atouts sa nouveauté dans l'exploration de la manière dont des composants supplémentaires de la PA (c'est-à-dire les charges de PA et l'augmentation relative du matin), le DSC et les différentes classes d'antihypertenseurs influencent les performances cognitives, en particulier chez les individus déjà traités et contrôlés pour la PA. De plus, la thèse explore à quel niveau les interventions non pharmacologiques, comme le temps consacré à l'activité physique pourrait interagir avec l'âge et la VOP pour obtenir un bénéfice cognitif. À notre connaissance, il s'agit des premières études explorant ces questions importantes. Cependant, les deux premiers articles explorent la question des charges de PA et des PA matinales relative à partir d'une approche transversale et les conclusions de ces études nécessiteraient d'autres études longitudinales pour confirmer les résultats. Dans le chapitre 4, l'étude capture une analyse longitudinale de l'impact des différentes classes de médicaments antihypertenseurs sur la cognition globale après 4 ans, mais l'étude a basé sa classification pour l'état d'hypertension artérielle sur les dossiers cliniques du

médecin ainsi que sur les données autorapportées des patients et non sur les mesures actives de la PA. Ce qui présente un risque potentiel d'erreur de diagnostic ou de classification.

6.4. Perspectives

Cette thèse s'est concentrée sur les éléments clés de l'interaction entre les facteurs de risque cardiovasculaire (l'hypertension artérielle et la rigidité artérielle) et la cognition chez les personnes âgées. Le résultat de ces interactions ouvre de nouvelles pistes de recherche qui peuvent être explorées dans de futures entreprises scientifiques. Premièrement, la question se pose à savoir si les personnes âgées hypertendues prenant des médicaments antihypertenseurs sont protégées des effets délétères de la PA relative du matin, des charges de PA et de la rigidité artérielle sur les structures cérébrales et la cognition. Bien que les résultats de cette thèse suggèrent que ce n'est peut-être pas le cas, cela doit être exploré dans des études longitudinales avec des populations hétérogènes. Deuxièmement, l'analyse de ces résultats soulève la question des différences individuelles de la résistance du système vasculaire face aux éléments nocifs et aux forces extérieures dommageables. Des études sur les facteurs liés au mode de vie semblent suggérer que certains éléments bénéfiques comme la pratique d'une activité physique peuvent avoir un effet protecteur sur le système vasculaire.

Les efforts futurs devraient explorer si le système vasculaire fonctionne sur un modèle similaire à celui proposé par [Stern et al. \(2010\)](#) [165] pour la réserve cérébrale et la réserve cognitive. Ces différences dans le vieillissement vasculaire et la réponse aux dommages externes ne sont pas seulement influencées par la génétique, mais aussi par des facteurs liés au mode de vie, comme la nutrition, l'activité physique, le tabagisme, l'obésité et la présence de comorbidités. Ainsi, un modèle de réserve cardiovasculaire pourrait fonctionner en double, d'une part, une réserve vasculaire structurelle liée au support inné du système vasculaire (endothélium, couches musculaires, élastine, collagène, etc.) et en second lieu, une réserve vasculaire acquise, qui concerne une capacité acquise du système vasculaire à faire face à des blessures externes, comme les propriétés anti-inflammatoires de l'activité physique. Ces éléments restent à élucider. Finalement, les données qui résulteront de ces études permettront de développer des algorithmes permettant la détermination de traitements spécifiques tenant compte du sexe, de l'âge, de la durée de l'hypertension artérielle ou

d'une rigidité artérielle élevée, de déterminants génétiques, des comorbidités, de l'environnement et des habitudes de vie.

RÉFÉRENCES

1. Christensen, K., et al., *Ageing populations: the challenges ahead*. Lancet, 2009. **374**(9696): p. 1196-208.
2. Max Roser, H.R.a.B.D. *Child and Infant Mortality*. 2013; Available from: <https://ourworldindata.org/child-mortality>.
3. Loudon, I., *Maternal mortality in the past and its relevance to developing countries today*. The American Journal of Clinical Nutrition, 2000. **72**(1): p. 241S-246S.
4. Ozimek, J.A. and S.J. Kilpatrick, *Maternal Mortality in the Twenty-First Century*. Obstet Gynecol Clin North Am, 2018. **45**(2): p. 175-186.
5. Michaud, C.M., *Global Burden of Infectious Diseases*, in *Encyclopedia of Microbiology (Third Edition)*, M. Schaechter, Editor. 2009, Academic Press: Oxford. p. 444-454.
6. Crimmins, E.M., *Lifespan and Healthspan: Past, Present, and Promise*. The Gerontologist, 2015. **55**(6): p. 901-911.
7. Barkin, R. and I. Gentles, *Death In Victorian Toronto, 1850-1899*. Urban History Review, 1990. **19**(1): p. 14-29.
8. Greenberg, Y.D.a.L., *Ninety years of change in life expectancy*. Statistics Canada, 2014.
9. *Base de données sur la longévité canadienne*, C. Espérance de vie et autres éléments de la mortalité, toutes les provinces excepté l'île-du-Prince-Édouard, Editor. 2020, Statistique Canada: Université de Montréal, Département de démographie. p. Pour 1982 à 2019, il s'agit de moyenne mobile sur trois ans de 1980 -1982 à 2017-2019.
10. *Espérance de vie, Québec et comparaisons internationales*. 2017; Available from: <https://comparaisons-sante-quebec.ca/esperance-de-vie-quebec-et-comparaisons-internationales/#:~:text=En%202018%2C%20les%20hommes%20du,long%C3%A9vit%C3%A9%20de%2079%2C9%20ans>.
11. WHO, *World Population Ageing 2019*. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division, 2019.
12. *Statistiques Canada* www.statcan.gc.ca, in *Canada Year Book 2011*. 2011. p. 406-421.
13. Jaul, E. and J. Barron, *Age-Related Diseases and Clinical and Public Health Implications for the 85 Years Old and Over Population*. Frontiers in public health, 2017. **5**: p. 335-335.
14. WHO, *World Report on Ageing and Health*. 2015, World Health Organization. p. 68.
15. Harman, D., *The aging process: major risk factor for disease and death*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1991. **88**(12): p. 5360-3.

16. Maresova, P., et al., *Consequences of chronic diseases and other limitations associated with old age – a scoping review*. BMC Public Health, 2019. **19**(1): p. 1431.
17. Sander, M., et al., *The challenges of human population ageing*. Age and ageing, 2015. **44**(2): p. 185-187.
18. Hurd, M.D., et al., *Monetary costs of dementia in the United States*. The New England journal of medicine, 2013. **368**(14): p. 1326-1334.
19. Roth, G.A., et al., *Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015*. Journal of the American College of Cardiology, 2017. **70**(1): p. 1-25.
20. Mc Namara, K., H. Alzubaidi, and J.K. Jackson, *Cardiovascular disease as a leading cause of death: how are pharmacists getting involved?* Integrated pharmacy research & practice, 2019. **8**: p. 1-11.
21. Virani, S.S., et al., *Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association*. Circulation, 2020. **141**(9): p. e139-e596.
22. *Causes of death, 2017*. Statistics Canada, 2017.
23. Payeur, F.F., *L'évolution récente des causes de décès au Québec: quel effet sur l'espérance de vie?* INSTITUT DE LA STATISTIQUE DU QUÉBEC, 2017.
24. Olaya, B., et al., *Cardiovascular risk factors and memory decline in middle-aged and older adults: the English Longitudinal Study of Ageing*. BMC Geriatrics, 2019. **19**(1): p. 337.
25. Leritz, E.C., et al., *Cardiovascular Disease Risk Factors and Cognition in the Elderly*. Current cardiovascular risk reports, 2011. **5**(5): p. 407-412.
26. Johansen, M.C., N. Langton-Frost, and R.F. Gottesman, *The Role of Cardiovascular Disease in Cognitive Impairment*. Current Geriatrics Reports, 2020. **9**(1): p. 1-9.
27. Harada, C.N., M.C. Natelson Love, and K.L. Triebel, *Normal cognitive aging*. Clinics in geriatric medicine, 2013. **29**(4): p. 737-752.
28. Assal, F., *History of Dementia*. Front Neurol Neurosci, 2019. **44**: p. 118-126.
29. Berrios, G.E., *Dementia: Historical Overview*, in *Dementia*, A. Burns and R. Levy, Editors. 1994, Springer US: Boston, MA. p. 5-19.
30. Kral, V.A., *SENILE DEMENTIA AND NORMAL AGING*. Panel II - Problems of Drug Abuse, Adolescence and Dementia, 1972.
31. Cunningham, E.L., et al., *Dementia*. The Ulster medical journal, 2015. **84**(2): p. 79-87.
32. Murman, D.L., *The Impact of Age on Cognition*. Seminars in hearing, 2015. **36**(3): p. 111-121.
33. Muriel Deutsch Lezak, D.B.H., Erin D. Bigler, Daniel Tranel, *Neuropsychological Assessment*. 2012, Oxford University Press. p. 1803-1806.
34. Lipnicki, D.M., et al., *Risk Factors for Late-Life Cognitive Decline and Variation with Age and Sex in the Sydney Memory and Ageing Study*. PLOS ONE, 2013. **8**(6): p. e65841.
35. Peters, R., et al., *Combining modifiable risk factors and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis*. BMJ Open, 2019. **9**(1): p. e022846.
36. Kulshreshtha, A., et al., *Association Between Cardiovascular Health and Cognitive Performance: A Twins Study*. Journal of Alzheimer's disease : JAD, 2019. **71**(3): p. 957-968.

37. Viridis, A., *Arterial Stiffness and Vascular Aging: From Pathophysiology to Treatment, with a Look at the Future*. High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention, 2018. **25**(2): p. 135-136.
38. Benetos, A., *Assessment of arterial stiffness in an older population: the interest of the cardio-ankle vascular index (CAVI)*. European Heart Journal Supplements, 2017. **19**(suppl_B): p. B11-B16.
39. Donato, A.J., D.R. Machin, and L.A. Lesniewski, *Mechanisms of Dysfunction in the Aging Vasculature and Role in Age-Related Disease*. Circulation Research, 2018. **123**(7): p. 825-848.
40. Iulita, M.F., A. Noriega de la Colina, and H. Girouard, *Arterial stiffness, cognitive impairment and dementia: confounding factor or real risk?* J Neurochem, 2018. **144**(5): p. 527-548.
41. Steed, M.M., et al., *Functional consequences of the collagen/elastin switch in vascular remodeling in hyperhomocysteinemic wild-type, eNOS^{-/-}, and iNOS^{-/-} mice*. American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology, 2010. **299**(3): p. L301-L311.
42. Kang, J.J.-E. and P.F. Bodary, *How old are your arteries? Exercise-mediated protection from age-associated vascular stiffness*. Journal of the American Heart Association, 2014. **3**(2): p. e000941-e000941.
43. Hong, Y.M., *Atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood*. Korean circulation journal, 2010. **40**(1): p. 1-9.
44. Pitale, S. and A. Sahasrabudhe, *Fetal origin of vascular aging*. Indian journal of endocrinology and metabolism, 2011. **15 Suppl 4**(Suppl4): p. S289-S297.
45. Chiossi, G., et al., *Effect of age and gender on the progression of adult vascular dysfunction in a mouse model of fetal programming lacking endothelial nitric oxide synthase*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2011. **301**(2): p. H297-305.
46. Nowak, K.L., et al., *Strategies for Achieving Healthy Vascular Aging*. Hypertension (Dallas, Tex. : 1979), 2018. **71**(3): p. 389-402.
47. Hughes, T.M., S. Craft, and O.L. Lopez, *Review of 'the potential role of arterial stiffness in the pathogenesis of Alzheimer's disease'*. Neurodegenerative disease management, 2015. **5**(2): p. 121-135.
48. Wang, J.C. and M. Bennett, *Aging and Atherosclerosis*. Circulation Research, 2012. **111**(2): p. 245-259.
49. Kohn, J.C., M.C. Lampi, and C.A. Reinhart-King, *Age-related vascular stiffening: causes and consequences*. Frontiers in genetics, 2015. **6**: p. 112-112.
50. Hansen, L. and W.R. Taylor, *Is increased arterial stiffness a cause or consequence of atherosclerosis?* Atherosclerosis, 2016. **249**: p. 226-227.
51. AlGhatrif, M. and E.G. Lakatta, *The conundrum of arterial stiffness, elevated blood pressure, and aging*. Current hypertension reports, 2015. **17**(2): p. 12-12.
52. Sun, Z., *Aging, arterial stiffness, and hypertension*. Hypertension (Dallas, Tex. : 1979), 2015. **65**(2): p. 252-256.

53. Wagenseil, J.E. and R.P. Mecham, *Elastin in large artery stiffness and hypertension*. Journal of cardiovascular translational research, 2012. **5**(3): p. 264-273.
54. Kozakova, M. and C. Palombo, *Diabetes Mellitus, Arterial Wall, and Cardiovascular Risk Assessment*. International journal of environmental research and public health, 2016. **13**(2): p. 201-201.
55. Chang, S., et al., *Effects of glucose control on arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: An observational study*. The Journal of international medical research, 2018. **46**(1): p. 284-292.
56. Gordin, D. and P.-H. Groop, *Aspects of Hyperglycemia Contribution to Arterial Stiffness and Cardiovascular Complications in Patients With Type 1 Diabetes*. Journal of diabetes science and technology, 2016. **10**(5): p. 1059-1064.
57. Vlachopoulos, C., et al., *Acute systemic inflammation increases arterial stiffness and decreases wave reflections in healthy individuals*. Circulation, 2005. **112**(14): p. 2193-200.
58. Mahmud, A. and J. Feely, *Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension*. Hypertension, 2005. **46**(5): p. 1118-22.
59. Fernández-Friera, L., et al., *Prevalence, Vascular Distribution, and Multiterritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort*. Circulation, 2015. **131**(24): p. 2104-2113.
60. Izzo, C., et al., *The Impact of Aging on Cardio and Cerebrovascular Diseases*. International journal of molecular sciences, 2018. **19**(2): p. 481.
61. Sadekova, N., et al., *Carotid Calcification in Mice: A New Model to Study the Effects of Arterial Stiffness on the Brain*. Journal of the American Heart Association, 2013. **2**(3): p. e000224.
62. Muhire, G., et al., *Arterial Stiffness Due to Carotid Calcification Disrupts Cerebral Blood Flow Regulation and Leads to Cognitive Deficits*. Journal of the American Heart Association, 2019. **8**(9): p. e011630-e011630.
63. Vasan, R.S., et al., *Interrelations Between Arterial Stiffness, Target Organ Damage, and Cardiovascular Disease Outcomes*. Journal of the American Heart Association, 2019. **8**(14): p. e012141.
64. Gavish, B. and J.L. Izzo, Jr, *Arterial Stiffness: Going a Step Beyond*. American Journal of Hypertension, 2016. **29**(11): p. 1223-1233.
65. Mitchell, G.F., *Arterial stiffness and hypertension: chicken or egg?* Hypertension (Dallas, Tex. : 1979), 2014. **64**(2): p. 210-214.
66. Global Burden of Disease 2017 Risk Factors Collaborators, *Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016*. Lancet, 2017. **390**(10100): p. 1345-1422.
67. van der Veen, P.H., et al., *Hypertensive Target Organ Damage and Longitudinal Changes in Brain Structure and Function: The Second Manifestations of Arterial Disease-Magnetic Resonance Study*. Hypertension, 2015. **66**(6): p. 1152-8.

68. Scheppach, J.B., et al., *Blood Pressure Pattern and Target Organ Damage in Patients With Chronic Kidney Disease*. Hypertension, 2018. **72**(4): p. 929-936.
69. Atieh, P., et al., *Growth performance, nutrient digestibility, ruminal fermentation, and rumen development of calves during transition from liquid to solid feed: Effects of physical form of starter feed and forage provision*. Animal Feed Science and Technology, 2017. **234**.
70. Lelong, H., et al., *Combination of Healthy Lifestyle Factors on the Risk of Hypertension in a Large Cohort of French Adults*. Nutrients, 2019. **11**(7): p. 1687.
71. Yu, E., et al., *Diet, Lifestyle, Biomarkers, Genetic Factors, and Risk of Cardiovascular Disease in the Nurses' Health Studies*. American journal of public health, 2016. **106**(9): p. 1616-1623.
72. Savoia, C., et al., *Vascular inflammation and endothelial dysfunction in experimental hypertension*. International journal of hypertension, 2011. **2011**: p. 281240-281240.
73. Guzik, T.J. and R.M. Touyz, *Oxidative Stress, Inflammation, and Vascular Aging in Hypertension*. Hypertension, 2017. **70**(4): p. 660-667.
74. Schiffrin, E.L., *Vascular Remodeling in Hypertension*. Hypertension, 2012. **59**(2): p. 367-374.
75. Touyz, R.M., et al., *Oxidative Stress: A Unifying Paradigm in Hypertension*. Canadian Journal of Cardiology, 2020. **36**(5): p. 659-670.
76. Humphrey, J.D., et al., *Central Artery Stiffness in Hypertension and Aging: A Problem With Cause and Consequence*. Circ Res, 2016. **118**(3): p. 379-81.
77. Tomiyama, H., et al., *Synergistic Acceleration of Arterial Stiffening in the Presence of Raised Blood Pressure and Raised Plasma Glucose*. Hypertension, 2006. **47**(2): p. 180-188.
78. Gkaliagkousi, E. and S. Douma, *The pathogenesis of arterial stiffness and its prognostic value in essential hypertension and cardiovascular diseases*. Hippokratia, 2009. **13**(2): p. 70-75.
79. Iadecola, C. and R.F. Gottesman, *Neurovascular and Cognitive Dysfunction in Hypertension*. Circulation research, 2019. **124**(7): p. 1025-1044.
80. Reitz, C. and J.A. Luchsinger, *Relation of Blood Pressure to Cognitive Impairment and Dementia*. Current hypertension reviews, 2007. **3**(3): p. 166-176.
81. Montgolfier, O.d., et al., *High Systolic Blood Pressure Induces Cerebral Microvascular Endothelial Dysfunction, Neurovascular Unit Damage, and Cognitive Decline in Mice*. Hypertension, 2019. **73**(1): p. 217-228.
82. Mitchell, G.F., *Aortic stiffness, pressure and flow pulsatility, and target organ damage*. Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985), 2018. **125**(6): p. 1871-1880.
83. Webb, A.J., et al., *Increased cerebral arterial pulsatility in patients with leukoaraiosis: arterial stiffness enhances transmission of aortic pulsatility*. Stroke, 2012. **43**(10): p. 2631-6.
84. Saji, N., K. Toba, and T. Sakurai, *Cerebral Small Vessel Disease and Arterial Stiffness: Tsunami Effect in the Brain*. Pulse, 2015. **3**(3-4): p. 182-189.
85. Jefferson, A.L., et al., *Higher Aortic Stiffness Is Related to Lower Cerebral Blood Flow and Preserved Cerebrovascular Reactivity in Older Adults*. Circulation, 2018. **138**(18): p. 1951-1962.

86. Sadekova, N., et al., *Carotid calcification in mice: a new model to study the effects of arterial stiffness on the brain*. J Am Heart Assoc, 2013. **2**(3): p. e000224.
87. Sadekova, N., et al., *Arterial stiffness induced by carotid calcification leads to cerebral gliosis mediated by oxidative stress*. J Hypertens, 2018. **36**(2): p. 286-298.
88. Safar, M.E., et al., *Interaction Between Hypertension and Arterial Stiffness*. Hypertension, 2018. **72**(4): p. 796-805.
89. Miao, R., et al., *The comorbidity of increased arterial stiffness and microalbuminuria in a survey of middle-aged adults in China*. BMC cardiovascular disorders, 2018. **18**(1): p. 83-83.
90. de Oliveira Alvim, R., et al., *Impact of diabetes mellitus on arterial stiffness in a representative sample of an urban Brazilian population*. Diabetology & Metabolic Syndrome, 2013. **5**(1): p. 45.
91. Zebekakis, P.E., et al., *Obesity is associated with increased arterial stiffness from adolescence until old age*. J Hypertens, 2005. **23**(10): p. 1839-46.
92. Canepa, M., et al., *Short-term effect of rosuvastatin treatment on arterial stiffness in individuals with newly-diagnosed heterozygous familial hypercholesterolemia*. International Journal of Cardiology, 2018. **255**: p. 215-220.
93. Zeki Al Hazzouri, A. and K. Yaffe, *Arterial stiffness and cognitive function in the elderly*. Journal of Alzheimer's disease : JAD, 2014. **42 Suppl 4**(0 4): p. S503-S514.
94. Palta, P., et al., *Central Arterial Stiffness Is Associated With Structural Brain Damage and Poorer Cognitive Performance: The ARIC Study*. J Am Heart Assoc, 2019. **8**(2): p. e011045.
95. Roberts, R.O., et al., *Risk and protective factors for cognitive impairment in persons aged 85 years and older*. Neurology, 2015. **84**(18): p. 1854-1861.
96. Banda, J.A., et al., *Protective Health Factors and Incident Hypertension in Men*. American Journal of Hypertension, 2010. **23**(6): p. 599-605.
97. Patel, R.S., S. Masi, and S. Taddei, *Understanding the role of genetics in hypertension*. European Heart Journal, 2017. **38**(29): p. 2309-2312.
98. Livingston, G., et al., *Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission*. The Lancet, 2020. **396**(10248): p. 413-446.
99. Deckers, K., et al., *Lack of associations between modifiable risk factors and dementia in the very old: findings from the Cambridge City over-75s cohort study*. Aging Ment Health, 2018. **22**(10): p. 1272-1278.
100. Hegde, S.M. and S.D. Solomon, *Influence of Physical Activity on Hypertension and Cardiac Structure and Function*. Current hypertension reports, 2015. **17**(10): p. 77-77.
101. Börjesson, M., et al., *Physical activity and exercise lower blood pressure in individuals with hypertension: narrative review of 27 RCTs*. British Journal of Sports Medicine, 2016. **50**(6): p. 356-361.
102. Egan, B.M., *Physical Activity and Hypertension*. Hypertension, 2017. **69**(3): p. 404-406.
103. Ferreira, I., C.A. Boreham, and C.D.A. Stehouwer, *The Benefits of Exercise for Arterial Stiffness*. American Journal of Hypertension, 2006. **19**(10): p. 1037-1038.

104. Boreham, C.A., et al., *Cardiorespiratory Fitness, Physical Activity, and Arterial Stiffness*. Hypertension, 2004. **44**(5): p. 721-726.
105. Simioni, C., et al., *Oxidative stress: role of physical exercise and antioxidant nutraceuticals in adulthood and aging*. Oncotarget, 2018. **9**(24): p. 17181-17198.
106. Sallam, N. and I. Laher, *Exercise Modulates Oxidative Stress and Inflammation in Aging and Cardiovascular Diseases*. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2016. **2016**: p. 7239639.
107. Williamson, W., et al., *Will Exercise Advice Be Sufficient for Treatment of Young Adults With Prehypertension and Hypertension? A Systematic Review and Meta-Analysis*. Hypertension, 2016. **68**(1): p. 78-87.
108. Svetkey, L.P., *Management of Prehypertension*. Hypertension, 2005. **45**(6): p. 1056-1061.
109. Whelton, P.K., et al., *2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults*. Journal of the American College of Cardiology, 2018. **71**(19): p. e127-e248.
110. Bherer, L., K.I. Erickson, and T. Liu-Ambrose, *A review of the effects of physical activity and exercise on cognitive and brain functions in older adults*. Journal of aging research, 2013. **2013**: p. 657508-657508.
111. Kramer, A.F., K.I. Erickson, and S.J. Colcombe, *Exercise, cognition, and the aging brain*. Journal of Applied Physiology, 2006. **101**(4): p. 1237-1242.
112. Stranahan, A.M., B. Martin, and S. Maudsley, *Anti-inflammatory effects of physical activity in relationship to improved cognitive status in humans and mouse models of Alzheimer's disease*. Current Alzheimer research, 2012. **9**(1): p. 86-92.
113. Yusuf, S., et al., *Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study*. The Lancet, 2020. **395**(10226): p. 795-808.
114. O'Donnell, M. and S. Yusuf, *The INTERSTROKE study on risk factors for stroke – Authors' reply*. The Lancet, 2017. **389**(10064): p. 36.
115. Rosendorff, C., et al., *Treatment of Hypertension in Patients With Coronary Artery Disease*. Circulation, 2015. **131**(19): p. e435-e470.
116. Wajngarten, M. and G.S. Silva, *Hypertension and Stroke: Update on Treatment*. European cardiology, 2019. **14**(2): p. 111-115.
117. Carey, R.M., et al., *Prevention and Control of Hypertension: JACC Health Promotion Series*. Journal of the American College of Cardiology, 2018. **72**(11): p. 1278-1293.
118. Gorelick, P.B. and F. Sorond, *Cognitive function in SPRINT: where do we go next?* The Lancet Neurology, 2020. **19**(11): p. 880-881.
119. Forte, G., et al., *Effects of Blood Pressure on Cognitive Performance: A Systematic Review*. Journal of clinical medicine, 2019. **9**(1): p. 34.
120. Obisesan, T.O., *Hypertension and cognitive function*. Clinics in geriatric medicine, 2009. **25**(2): p. 259-288.

121. Harrington, F., et al., *Cognitive Performance in Hypertensive and Normotensive Older Subjects*. Hypertension, 2000. **36**(6): p. 1079-1082.
122. Naghmeh Mokhber, A.A., Ahmad Delbari, Golnaz Shojaeianbabaei, Mahmoud Reza Azarpazhooh and Gary Chaimowitz, *Ageing and Cognitive Function: A Mini-Review*. EC Neurology, 2019.
123. McDonald, A.P., R.C.N. D'Arcy, and X. Song, *Functional MRI on executive functioning in aging and dementia: A scoping review of cognitive tasks*. AGING MEDICINE, 2018. **1**(2): p. 209-219.
124. Kunimi, M., S. Kiyama, and T. Nakai, *Investigation of age-related changes in brain activity during the divalent task-switching paradigm using functional MRI*. Neuroscience Research, 2016. **103**: p. 18-26.
125. Hakun, J.G., et al., *Evidence for reduced efficiency and successful compensation in older adults during task switching*. Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior, 2015. **64**: p. 352-362.
126. Dumas, J.A., *What is Normal Cognitive Aging? Evidence from Task-Based Functional Neuroimaging*. Current behavioral neuroscience reports, 2015. **2**(4): p. 256-261.
127. Verhaeghen, P., A. Marcoen, and L. Goossens, *Facts and fiction about memory aging: a quantitative integration of research findings*. J Gerontol, 1993. **48**(4): p. P157-71.
128. Moreira, H.S., et al., *Distinguishing mild cognitive impairment from healthy aging and Alzheimer's Disease: The contribution of the INECO Frontal Screening (IFS)*. PloS one, 2019. **14**(9): p. e0221873-e0221873.
129. Anders M. Fjell and Kristine B. Walhovd, *Structural Brain Changes in Aging: Courses, Causes and Cognitive Consequences*. Reviews in the Neurosciences, 2010. **21**(3): p. 187-222.
130. Cabeza, R., et al., *Aging gracefully: compensatory brain activity in high-performing older adults*. Neuroimage, 2002. **17**(3): p. 1394-402.
131. Cabeza, R. and L. Nyberg, *Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies*. J Cogn Neurosci, 2000. **12**(1): p. 1-47.
132. Park, D.C. and G.N. Bischof, *The aging mind: neuroplasticity in response to cognitive training*. Dialogues in clinical neuroscience, 2013. **15**(1): p. 109-119.
133. Davis, S.W., et al., *Frequency-specific neuromodulation of local and distant connectivity in aging and episodic memory function*. Hum Brain Mapp, 2017. **38**(12): p. 5987-6004.
134. Oberman, L. and A. Pascual-Leone, *Changes in plasticity across the lifespan: cause of disease and target for intervention*. Progress in brain research, 2013. **207**: p. 91-120.
135. Hensch, T.K., *Critical period plasticity in local cortical circuits*. Nat Rev Neurosci, 2005. **6**(11): p. 877-88.
136. Frenkel, M.Y., et al., *Instructive effect of visual experience in mouse visual cortex*. Neuron, 2006. **51**(3): p. 339-49.
137. Takahashi, T., K. Svoboda, and R. Malinow, *Experience strengthening transmission by driving AMPA receptors into synapses*. Science, 2003. **299**(5612): p. 1585-8.

138. Rubenstein, J.L. and M.M. Merzenich, *Model of autism: increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems*. Genes Brain Behav, 2003. **2**(5): p. 255-67.
139. LeBlanc, J.J. and M. Fagiolini, *Autism: a "critical period" disorder?* Neural Plast, 2011. **2011**: p. 921680.
140. Hill, N.L., A.M. Kolanowski, and D.J. Gill, *Plasticity in Early Alzheimer's Disease: An Opportunity for Intervention*. Topics in geriatric rehabilitation, 2011. **27**(4): p. 257-267.
141. Baltes, M.M., K.P. Kühl, and D. Sowarka, *Testing for limits of cognitive reserve capacity: a promising strategy for early diagnosis of dementia?* J Gerontol, 1992. **47**(3): p. P165-7.
142. Dickerson, B.C., *Advances in functional magnetic resonance imaging: technology and clinical applications*. Neurotherapeutics, 2007. **4**(3): p. 360-70.
143. Dickerson, B.C., et al., *Increased hippocampal activation in mild cognitive impairment compared to normal aging and AD*. Neurology, 2005. **65**(3): p. 404-11.
144. Tierney, M.C., et al., *Neuropsychological tests accurately predict incident Alzheimer disease after 5 and 10 years*. Neurology, 2005. **64**(11): p. 1853-9.
145. Wilson, R.S., et al., *Neurodegenerative basis of age-related cognitive decline*. Neurology, 2010. **75**(12): p. 1070-1078.
146. Wilson, R.S., et al., *Terminal cognitive decline: accelerated loss of cognition in the last years of life*. Psychosom Med, 2007. **69**(2): p. 131-7.
147. Katzman, R., et al., *Development of dementing illnesses in an 80-year-old volunteer cohort*. Ann Neurol, 1989. **25**(4): p. 317-24.
148. Stern, Y., *What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept*. J Int Neuropsychol Soc, 2002. **8**(3): p. 448-60.
149. Stern, Y., *Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease*. Lancet Neurol, 2012. **11**(11): p. 1006-12.
150. van Loenhoud, A.C., et al., *Is intracranial volume a suitable proxy for brain reserve?* Alzheimer's Research & Therapy, 2018. **10**(1): p. 91.
151. Boldrini, M., et al., *Human Hippocampal Neurogenesis Persists throughout Aging*. Cell Stem Cell, 2018. **22**(4): p. 589-599.e5.
152. Moreno-Jiménez, E.P., et al., *Adult hippocampal neurogenesis is abundant in neurologically healthy subjects and drops sharply in patients with Alzheimer's disease*. Nat Med, 2019. **25**(4): p. 554-560.
153. Sorrells, S.F., et al., *Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults*. Nature, 2018. **555**(7696): p. 377-381.
154. Vukovic, J., et al., *Microglia modulate hippocampal neural precursor activity in response to exercise and aging*. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience, 2012. **32**(19): p. 6435-6443.
155. Aimone, J.B., et al., *Regulation and function of adult neurogenesis: from genes to cognition*. Physiological reviews, 2014. **94**(4): p. 991-1026.

156. Kuhn, H.G., H. Dickinson-Anson, and F.H. Gage, *Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult rat: age-related decrease of neuronal progenitor proliferation*. J Neurosci, 1996. **16**(6): p. 2027-33.
157. Gould, E., et al., *Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1998. **95**(6): p. 3168-3171.
158. Thomas, R.M., G. Hotsenpiller, and D.A. Peterson, *Acute psychosocial stress reduces cell survival in adult hippocampal neurogenesis without altering proliferation*. J Neurosci, 2007. **27**(11): p. 2734-43.
159. Walker, T.L., et al., *Latent stem and progenitor cells in the hippocampus are activated by neural excitation*. J Neurosci, 2008. **28**(20): p. 5240-7.
160. Frank, M.G., et al., *mRNA up-regulation of MHC II and pivotal pro-inflammatory genes in normal brain aging*. Neurobiol Aging, 2006. **27**(5): p. 717-22.
161. Henry, C.J., et al., *Peripheral lipopolysaccharide (LPS) challenge promotes microglial hyperactivity in aged mice that is associated with exaggerated induction of both pro-inflammatory IL-1beta and anti-inflammatory IL-10 cytokines*. Brain, behavior, and immunity, 2009. **23**(3): p. 309-317.
162. Kohman, R.A., et al., *Effects of minocycline on spatial learning, hippocampal neurogenesis and microglia in aged and adult mice*. Behavioural brain research, 2013. **242**: p. 17-24.
163. Valenzuela, M.J., et al., *Lifespan mental activity predicts diminished rate of hippocampal atrophy*. PLoS One, 2008. **3**(7): p. e2598.
164. Stern, Y., et al., *Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease*. Jama, 1994. **271**(13): p. 1004-10.
165. Stern, Y., *Cognitive reserve*. Neuropsychologia, 2009. **47**(10): p. 2015-2028.
166. Kempermann, G., *Making DEEP Sense of Lifestyle Risk and Resilience*. Frontiers in aging neuroscience, 2019. **11**: p. 171-171.
167. Vance, D.E. and M.A. Wright, *Positive and negative neuroplasticity: implications for age-related cognitive declines*. J Gerontol Nurs, 2009. **35**(6): p. 11-7; quiz 18-9.
168. Vance, D.E., et al., *Neuroplasticity and successful cognitive aging: a brief overview for nursing*. The Journal of neuroscience nursing : journal of the American Association of Neuroscience Nurses, 2012. **44**(4): p. 218-227.
169. Brown, D.R., *Role of microglia in age-related changes to the nervous system*. TheScientificWorldJournal, 2009. **9**: p. 1061-1071.
170. Sarauili, D., et al., *The Long Run: Neuroprotective Effects of Physical Exercise on Adult Neurogenesis from Youth to Old Age*. Current neuropharmacology, 2017. **15**(4): p. 519-533.
171. Fabel, K. and G. Kempermann, *Physical activity and the regulation of neurogenesis in the adult and aging brain*. Neuromolecular Med, 2008. **10**(2): p. 59-66.

172. (NCD-RisC), N.R.F.C., *Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants*. The Lancet, 2017. **389**(10064): p. 37-55.
173. WHO. *Hypertension*. 2021; Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension#:~:text=A%20review%20of%20current%20trends,risk%20factors%20in%20those%20populations>.
174. Forouzanfar, M.H., et al., *Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015*. Jama, 2017. **317**(2): p. 165-182.
175. Alexander A. Leung, T.B., Deirdre Hennessy, Finlay A. McAlister, and Douglas G. Manuel. *Risk factors for hypertension in Canada*. 2019; Available from: <https://www150.statcan.gc.ca/n1/pub/82-003-x/2019002/article/00001-eng.htm>.
176. Vasan, R.S., et al., *Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study*. Jama, 2002. **287**(8): p. 1003-10.
177. Rosei, E.A., G. Chiarini, and D. Rizzoni, *How important is blood pressure variability?* European Heart Journal Supplements, 2020. **22**(Supplement_E): p. E1-E6.
178. Veerman, D.P., et al., *Effects of aging on blood pressure variability in resting conditions*. Hypertension, 1994. **24**(1): p. 120-130.
179. Robinson, T., S. Ward-Close, and J. Potter, *A Comparison of Beat-to-Beat Blood Pressure Variability in Acute and Subacute Stroke Patients with Cerebral Infarction*. Cerebrovascular Diseases, 1997. **7**(4): p. 214-219.
180. Dawson, S.L., et al., *Which Parameters of Beat-to-Beat Blood Pressure and Variability Best Predict Early Outcome After Acute Ischemic Stroke?* Stroke, 2000. **31**(2): p. 463-468.
181. Webb, A.J.S., et al., *Progression of Beat-to-Beat Blood Pressure Variability Despite Best Medical Management*. Hypertension, 2021. **77**(1): p. 193-201.
182. González-de Paz, L., et al., *Effectiveness of a new one-hour blood pressure monitoring method to diagnose hypertension: a diagnostic accuracy clinical trial protocol*. BMJ Open, 2019. **9**(5): p. e029268.
183. Williams, B., et al., *2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH)*. European Heart Journal, 2018. **39**(33): p. 3021-3104.
184. Sander, D., et al., *Relationship Between Circadian Blood Pressure Patterns and Progression of Early Carotid Atherosclerosis*. Circulation, 2000. **102**(13): p. 1536-1541.
185. Pringle, E., et al., *Systolic blood pressure variability as a risk factor for stroke and cardiovascular mortality in the elderly hypertensive population*. Journal of Hypertension, 2003. **21**(12): p. 2251-2257.
186. Shin, S.-H., et al., *Relation of blood pressure variability to left ventricular function and arterial stiffness in hypertensive patients*. Singapore medical journal, 2019. **60**(8): p. 427-431.

187. Chowdhury, E.K., et al., *Systolic blood pressure variability is an important predictor of cardiovascular outcomes in elderly hypertensive patients*. *Journal of Hypertension*, 2014. **32**(3): p. 525-533.
188. Paul Muntner, J.W., Amy I. Lynch, Lisandro D. Colantonio, Lara M. Simpson, Paula T. Einhorn, Emily B. Levitan, Paul K. Whelton, William C.ushman, Gail T. Louis, Barry R. Davis, Suzanne Oparil, *Visit-to-Visit Variability of Blood Pressure and Coronary Heart Disease, Stroke, Heart Failure, and Mortality*. *Annals of Internal Medicine*, 2015. **163**(5): p. 329-338.
189. Franklin, S.S., et al., *White-Coat Hypertension*. *Hypertension*, 2013. **62**(6): p. 982-987.
190. Nerenberg, K.A., et al., *Hypertension Canada's 2018 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults and Children*. *Can J Cardiol*, 2018. **34**(5): p. 506-525.
191. Gosmanova, E.O., et al., *Association of Systolic Blood Pressure Variability With Mortality, Coronary Heart Disease, Stroke, and Renal Disease*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2016. **68**(13): p. 1375-1386.
192. Wang, J., et al., *Visit-to-visit blood pressure variability is a risk factor for all-cause mortality and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis*. *J Hypertens*, 2017. **35**(1): p. 10-17.
193. Chang, T.I., et al., *Visit-to-Visit Office Blood Pressure Variability and Cardiovascular Outcomes in SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial)*. *Hypertension*, 2017. **70**(4): p. 751-758.
194. Chen, H., et al., *Effect of visit-to-visit blood pressure variability on cardiovascular events in populations with different body mass indexes: a prospective cohort study*. *BMJ Open*, 2020. **10**(9): p. e035836.
195. Wu, C., et al., *Visit-to-Visit Blood Pressure Variability and Mortality and Cardiovascular Outcomes Among Older Adults: The Health, Aging, and Body Composition Study*. *American journal of hypertension*, 2017. **30**(2): p. 151-158.
196. Nwabuo, C.C., et al., *Association Between Visit-to-Visit Blood Pressure Variability in Early Adulthood and Myocardial Structure and Function in Later Life*. *JAMA Cardiology*, 2020. **5**(7): p. 795-801.
197. Li, H., et al., *Visit-to-visit blood pressure variability and risk of chronic kidney disease: A systematic review and meta-analyses*. *PLOS ONE*, 2020. **15**(5): p. e0233233.
198. Cardoso, C.R.L., N.C. Leite, and G.F. Salles, *Prognostic importance of visit-to-visit blood pressure variability for micro- and macrovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: The Rio de Janeiro Type 2 Diabetes Cohort Study*. *Cardiovascular Diabetology*, 2020. **19**(1): p. 50.
199. Zhou, T.L., et al., *Greater Blood Pressure Variability Is Associated With Lower Cognitive Performance*. *Hypertension*, 2019. **73**(4): p. 803-811.
200. Tzourio, C., *Short-Term Blood Pressure Variability and Cognition in the Elderly: Mere Association or a Key Mechanism?* *Am J Hypertens*, 2018. **31**(3): p. 284-286.

201. Lattanzi, S., F. Vernieri, and M. Silvestrini, *Blood pressure variability and neurocognitive functioning*. J Clin Hypertens (Greenwich), 2018. **20**(4): p. 645-647.
202. Lattanzi, S., et al., *Blood pressure variability predicts cognitive decline in Alzheimer's disease patients*. Neurobiology of Aging, 2014. **35**(10): p. 2282-2287.
203. Rouch, L., et al., *Visit-to-Visit Blood Pressure Variability Is Associated With Cognitive Decline and Incident Dementia*. Hypertension, 2020. **76**(4): p. 1280-1288.
204. Cho, N., et al., *Relationship Between Blood Pressure Variability and Cognitive Function in Elderly Patients With Good Blood Pressure Control*. American Journal of Hypertension, 2017. **31**(3): p. 293-298.
205. Yoo, J.E., et al., *Blood Pressure Variability and the Risk of Dementia: A Nationwide Cohort Study*. Hypertension, 2020. **75**(4): p. 982-990.
206. Lattanzi, S., et al., *Blood Pressure Variability in Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementia: The Effect on the Rate of Cognitive Decline*. Journal of Alzheimer's Disease, 2015. **45**: p. 387-394.
207. Ma, Y., et al., *Blood Pressure Variability and Dementia: A State-of-the-Art Review*. American Journal of Hypertension, 2020. **33**(12): p. 1059-1066.
208. Wright, C.B., et al., *White Matter Hyperintensities and Subclinical Infarction*. Stroke, 2008. **39**(3): p. 800-805.
209. Filomena, J., et al., *Short-Term Blood Pressure Variability Relates to the Presence of Subclinical Brain Small Vessel Disease in Primary Hypertension*. Hypertension, 2015. **66**(3): p. 634-40; discussion 445.
210. Havlik, R.J., et al., *Variability in midlife systolic blood pressure is related to late-life brain white matter lesions: the Honolulu-Asia Aging study*. Stroke, 2002. **33**(1): p. 26-30.
211. Parati, G., et al., *Chapter 12 - Arterial Stiffness and Blood Pressure Variability*, in *Early Vascular Aging (EVA)*, P.M. Nilsson, M.H. Olsen, and S. Laurent, Editors. 2015, Academic Press: Boston. p. 117-128.
212. Zhou, T.L., et al., *Blood Pressure Variability, Arterial Stiffness, and Arterial Remodeling*. Hypertension, 2018. **72**(4): p. 1002-1010.
213. Ishiyama, Y., et al., *Increased Arterial Stiffness Amplifies the Association Between Home Blood Pressure Variability and Cardiac Overload*. Hypertension, 2020. **75**(6): p. 1600-1606.
214. Shimbo, D., et al., *Associations of Aortic Distensibility and Arterial Elasticity With Long-Term Visit-to-Visit Blood Pressure Variability: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)*. American Journal of Hypertension, 2013. **26**(7): p. 896-902.
215. Schillaci, G., et al., *Relationship Between Short-Term Blood Pressure Variability and Large-Artery Stiffness in Human Hypertension*. Hypertension, 2012. **60**(2): p. 369-377.
216. Tedla, Y.G., et al., *Association Between Long-Term Blood Pressure Variability and 10-Year Progression in Arterial Stiffness*. Hypertension, 2017. **69**(1): p. 118-127.
217. Ma, Y., et al., *Blood Pressure Variability and Cerebral Small Vessel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Population-Based Cohorts*. Stroke, 2020. **51**(1): p. 82-89.

218. Bos, D., et al., *Cerebral small vessel disease and the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis of population-based evidence*. *Alzheimers Dement*, 2018. **14**(11): p. 1482-1492.
219. Liu, Y., et al., *Cerebral small vessel disease and the risk of Alzheimer's disease: A systematic review*. *Ageing Res Rev*, 2018. **47**: p. 41-48.
220. Cremer, A., et al., *Short-term blood pressure variability, arterial stiffness, and cardiovascular events: results from the Bordeaux cohort*. *J Hypertens*, 2021. **39**(5): p. 947-951.
221. Cremer, A., et al., *Twenty-Four-Hour Central Pulse Pressure for Cardiovascular Events Prediction in a Low-Cardiovascular-Risk Population: Results From the Bordeaux Cohort*. *Journal of the American Heart Association*, 2018. **7**(5): p. e008225.
222. Matsui, Y., et al., *Combined Effect of Angiotensin II Receptor Blocker and Either a Calcium Channel Blocker or Diuretic on Day-by-Day Variability of Home Blood Pressure*. *Hypertension*, 2012. **59**(6): p. 1132-1138.
223. Messerli, F.H., S.F. Rimoldi, and S. Bangalore, *Blood Pressure Variability and Arterial Stiffness—Chicken or Egg?* *JAMA Cardiology*, 2019. **4**(10): p. 1050-1050.
224. Hallock, P. and I.C. Benson, *STUDIES ON THE ELASTIC PROPERTIES OF HUMAN ISOLATED AORTA*. *J Clin Invest*, 1937. **16**(4): p. 595-602.
225. Ungvari, Z., et al., *Mechanisms of Vascular Aging*. *Circulation Research*, 2018. **123**(7): p. 849-867.
226. Harvey, A., A.C. Montezano, and R.M. Touyz, *Vascular biology of ageing-Implications in hypertension*. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 2015. **83**: p. 112-121.
227. Girouard, H. and C. Iadecola, *Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension, stroke, and Alzheimer disease*. *Journal of Applied Physiology*, 2006. **100**(1): p. 328-335.
228. Ungvari, Z., et al., *Endothelial dysfunction and angiogenesis impairment in the ageing vasculature*. *Nature Reviews Cardiology*, 2018. **15**(9): p. 555-565.
229. Larochelle, P., *Circadian variation in blood pressure: dipper or nondipper*. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2002. **4**(4 Suppl 1): p. 3-8.
230. O'Brien, E., J. Sheridan, and K. O'Malley, *DIPPERS AND NON-DIPPERS*. *The Lancet*, 1988. **332**(8607): p. 397.
231. Kario, K., et al., *Nocturnal Fall of Blood Pressure and Silent Cerebrovascular Damage in Elderly Hypertensive Patients*. *Hypertension*, 1996. **27**(1): p. 130-135.
232. Kario, K., J.E. Schwartz, and T.G. Pickering, *Changes of nocturnal blood pressure dipping status in hypertensives by nighttime dosing of alpha-adrenergic blocker, doxazosin : results from the HALT study*. *Hypertension*, 2000. **35**(3): p. 787-94.
233. Yan, B., et al., *Blood pressure reverse-dipping is associated with early formation of carotid plaque in senior hypertensive patients*. *Medicine*, 2015. **94**(10): p. e604-e604.
234. Cuspidi, C., et al., *Clinical and prognostic significance of a reverse dipping pattern on ambulatory monitoring: An updated review*. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2017. **19**(7): p. 713-721.

235. Yan, B., et al., *Blood pressure reverse dipping may associate with stable coronary artery disease in patients with essential hypertension: a cross-sectional study*. Scientific Reports, 2016. **6**(1): p. 25410.
236. Yan, B., et al., *Reverse-dipper pattern of blood pressure may predict lacunar infarction in patients with essential hypertension*. Eur J Neurol, 2015. **22**(6): p. 1022-5.
237. Sun, L., et al., *Relationship between blood pressure reverse dipping and type 2 diabetes in hypertensive patients*. Scientific reports, 2016. **6**: p. 25053-25053.
238. Kim, B.K., et al., *A reverse dipping pattern predicts cardiovascular mortality in a clinical cohort*. Journal of Korean medical science, 2013. **28**(10): p. 1468-1473.
239. Mahabala, C., et al., *Antihypertensive therapy: nocturnal dippers and nondippers. Do we treat them differently?* Vascular health and risk management, 2013. **9**: p. 125-133.
240. Sayk, F., et al., *To Dip or Not to Dip*. Hypertension, 2007. **49**(5): p. 1070-1076.
241. Burgess, H.J., et al., *Sleep and circadian influences on cardiac autonomic nervous system activity*. Am J Physiol, 1997. **273**(4): p. H1761-8.
242. Tank, J., et al., *Baroreflex Regulation of Heart Rate and Sympathetic Vasomotor Tone in Women and Men*. Hypertension, 2005. **45**(6): p. 1159-1164.
243. Verdecchia, P., *Prognostic value of ambulatory blood pressure : current evidence and clinical implications*. Hypertension, 2000. **35**(3): p. 844-51.
244. Mousa, T., et al., *Association of blunted nighttime blood pressure dipping with coronary artery stenosis in men*. American Journal of Hypertension, 2004. **17**(10): p. 977-980.
245. Bellelli, G., et al., *Blunted reduction in night-time blood pressure is associated with cognitive deterioration in subjects with long-standing hypertension*. Blood Pressure Monitoring, 2004. **9**(2): p. 71-76.
246. Guo, H., et al., *Abnormal nocturnal blood pressure profile is associated with mild cognitive impairment in the elderly: the J-SHIPP study*. Hypertension Research, 2010. **33**(1): p. 32-36.
247. Amah, G., et al., *Extreme-Dipper Profile, Increased Aortic Stiffness, and Impaired Subendocardial Viability in Hypertension*. American Journal of Hypertension, 2017. **30**(4): p. 417-426.
248. Kario, K., et al., *Stroke Prognosis and Abnormal Nocturnal Blood Pressure Falls in Older Hypertensives*. Hypertension, 2001. **38**(4): p. 852-857.
249. Kario, K., et al., *Morning Surge in Blood Pressure as a Predictor of Silent and Clinical Cerebrovascular Disease in Elderly Hypertensives*. Circulation, 2003. **107**(10): p. 1401-1406.
250. Pierdomenico, S.D., et al., *Circadian blood pressure changes and myocardial ischemia in hypertensive patients with coronary artery disease*. J Am Coll Cardiol, 1998. **31**(7): p. 1627-34.
251. Palatini, P., et al., *Association of Extreme Nocturnal Dipping With Cardiovascular Events Strongly Depends on Age*. Hypertension, 2020. **75**(2): p. 324-330.
252. de la Sierra, A., et al., *Prevalence and factors associated with circadian blood pressure patterns in hypertensive patients*. Hypertension, 2009. **53**(3): p. 466-72.

253. White, W.B., *Cardiovascular risk and therapeutic intervention for the early morning surge in blood pressure and heart rate*. Blood Pressure Monitoring, 2001. **6**(2): p. 63-72.
254. Kario, K., et al., *Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study*. Circulation, 2003. **107**(10): p. 1401-6.
255. Rocco, M.B., et al., *Circadian variation of transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease*. Circulation, 1987. **75**(2): p. 395-400.
256. Muller, J.E., et al., *Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction*. N Engl J Med, 1985. **313**(21): p. 1315-22.
257. Deedwania, P.C. and J.R. Nelson, *Pathophysiology of silent myocardial ischemia during daily life. Hemodynamic evaluation by simultaneous electrocardiographic and blood pressure monitoring*. Circulation, 1990. **82**(4): p. 1296-304.
258. Gosse, P., et al., *Blood pressure surge on rising*. Journal of Hypertension, 2004. **22**(6): p. 1113-1118.
259. Metoki, H., et al., *Prognostic Significance for Stroke of a Morning Pressor Surge and a Nocturnal Blood Pressure Decline*. Hypertension, 2006. **47**(2): p. 149-154.
260. Ikeda, T., et al., *Morning rise in blood pressure is a predictor of left ventricular hypertrophy in treated hypertensive patients*. Hypertens Res, 2004. **27**(12): p. 939-46.
261. Matsui, Y., et al., *Association between the morning–evening difference in home blood pressure and cardiac damage in untreated hypertensive patients*. Journal of Hypertension, 2009. **27**(4): p. 712-720.
262. Ishikawa, J., et al., *Determinants of Exaggerated Difference in Morning and Evening Blood Pressure Measured by Self-measured Blood Pressure Monitoring in Medicated Hypertensive Patients: Jichi Morning Hypertension Research (J-MORE) Study*. American Journal of Hypertension, 2005. **18**(7): p. 958-965.
263. Wang, C., et al., *Nighttime Systolic Blood-Pressure Load Is Correlated with Target-Organ Damage Independent of Ambulatory Blood-Pressure Level in Patients with Non-Diabetic Chronic Kidney Disease*. PLoS One, 2015. **10**(7): p. e0131546.
264. Liu, M., et al., *Is blood pressure load associated, independently of blood pressure level, with target organ damage? J Hypertens*, 2013. **31**(9): p. 1812-8.
265. Parati, G., et al., *Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension*. J Hypertens, 1987. **5**(1): p. 93-8.
266. Zachariah, P.K., et al., *Blood Pressure Load—a Better Determinant of Hypertension*. Mayo Clinic Proceedings, 1988. **63**(11): p. 1085-1091.
267. Elisaf, M.S., et al., *Blood pressure profile in patients with microvascular angina*. Coron Artery Dis, 1999. **10**(4): p. 257-9.
268. White, W.B., *Relevance of the trough-to-peak ratio to the 24 h blood pressure load*. Am J Hypertens, 1996. **9**(10 Pt 2): p. 91S-96S; discussion 108S-109S.

269. Neutel, J.M., *The importance of 24-h blood pressure control*. Blood Pressure Monitoring, 2001. **6**(1): p. 9-16.
270. Elliott, H.L., *Trough: peak ratio and twenty-four-hour blood pressure control*. J Hypertens Suppl, 1994. **12**(5): p. S29-33.
271. Zannad, F., *Practical relevance of the 24-hour trough: peak ratio of antihypertensive drugs*. J Hypertens Suppl, 1995. **13**(2): p. S109-12.
272. Calvo, C., et al., *The 'ABPM effect' gradually decreases but does not disappear in successive sessions of ambulatory monitoring*. J Hypertens, 2003. **21**(12): p. 2265-73.
273. Zanchetti, A., *Twenty-four-hour ambulatory blood pressure evaluation of antihypertensive agents*. J Hypertens Suppl, 1997. **15**(7): p. S21-5.
274. Elliott, H.L., *Benefits of twenty-four-hour blood pressure control*. J Hypertens Suppl, 1996. **14**(4): p. S15-9.
275. Vrijens, B., et al., *Current Situation of Medication Adherence in Hypertension*. Frontiers in pharmacology, 2017. **8**: p. 100-100.
276. Neutel, J.M., et al., *Application of ambulatory blood pressure monitoring in differentiating between antihypertensive agents*. Am J Med, 1993. **94**(2): p. 181-7.
277. Fleenor, B.S. and A.J. Berrones, *Arterial Stiffness: Implications and Interventions*, Springer, Editor. 2015. p. 1-2.
278. Fleenor, B. and A. Berrones, *Arterial Stiffness: Implications and Interventions*, in *SpringerBriefs in Physiology*. 2015, Springer. p. 3-4.
279. Charalambos Vlachopoulos, M.O.R., Wilmer W. Nichols, *McDonald's Blood Flow in Arteries Theoretical, Experimental and Clinical Principles*. 2011: CRC Press.
280. Safar, M.E., B.I. Levy, and H. Struijker-Boudier, *Current Perspectives on Arterial Stiffness and Pulse Pressure in Hypertension and Cardiovascular Diseases*. Circulation, 2003. **107**(22): p. 2864-2869.
281. Mitchell, G.F., *Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage*. Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985), 2008. **105**(5): p. 1652-1660.
282. Girouard, H., *Hypertension and the Brain as an End-Organ Target*. 2016, Montréal, Canada: Springer.
283. Martinez-Lemus, L.A., *The dynamic structure of arterioles*. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2012. **110**(1): p. 5-11.
284. Wagenseil, J.E. and R.P. Mecham, *Vascular extracellular matrix and arterial mechanics*. Physiological reviews, 2009. **89**(3): p. 957-989.
285. Wagenseil, J.E., et al., *Effects of elastin haploinsufficiency on the mechanical behavior of mouse arteries*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005. **289**(3): p. H1209-17.
286. Shi, X., et al., *Calcification in Atherosclerotic Plaque Vulnerability: Friend or Foe?* Frontiers in physiology, 2020. **11**: p. 56-56.

287. Hulsmans, M. and P. Holvoet, *The vicious circle between oxidative stress and inflammation in atherosclerosis*. Journal of cellular and molecular medicine, 2010. **14**(1-2): p. 70-78.
288. Thompson, B. and D.A. Towler, *Arterial calcification and bone physiology: role of the bone-vascular axis*. Nature reviews. Endocrinology, 2012. **8**(9): p. 529-543.
289. Hunt, J.L., et al., *Bone Formation in Carotid Plaques*. Stroke, 2002. **33**(5): p. 1214-1219.
290. Abedin, M., Y. Tintut, and L.L. Demer, *Vascular Calcification*. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2004. **24**(7): p. 1161-1170.
291. Matsuzaki, K., et al., *Osteoclast differentiation factor (ODF) induces osteoclast-like cell formation in human peripheral blood mononuclear cell cultures*. Biochem Biophys Res Commun, 1998. **246**(1): p. 199-204.
292. Iurciuc, S., et al., *Vascular aging and subclinical atherosclerosis: why such a "never ending" and challenging story in cardiology?* Clinical interventions in aging, 2017. **12**: p. 1339-1345.
293. Bell, V., et al., *Relations Between Aortic Stiffness and Left Ventricular Mechanical Function in the Community*. Journal of the American Heart Association, 2017. **6**(1): p. e004903.
294. Arnett, D.K., et al., *Hypertension and arterial stiffness: The atherosclerosis risk in communities study**. American Journal of Hypertension, 2000. **13**(4): p. 317-323.
295. Izzo, J.L., Jr. and B.E. Shykoff, *Arterial stiffness: clinical relevance, measurement, and treatment*. Rev Cardiovasc Med, 2001. **2**(1): p. 29-34, 37-40.
296. Vappou, J., J. Luo, and E.E. Konofagou, *Pulse wave imaging for noninvasive and quantitative measurement of arterial stiffness in vivo*. American journal of hypertension, 2010. **23**(4): p. 393-398.
297. Tanaka, H., *Various Indices of Arterial Stiffness: Are They Closely Related or Distinctly Different?* Pulse, 2017. **5**(1-4): p. 1-6.
298. Mancia, G., et al., *2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*. J Hypertens, 2007. **25**(6): p. 1105-87.
299. Collaboration, T.R.V.f.A.S., *Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'*. European Heart Journal, 2010. **31**(19): p. 2338-2350.
300. Badji, A., et al., *Arterial stiffness cut-off value and white matter integrity in the elderly*. Neuroimage Clin, 2020. **26**: p. 102007.
301. Sadekova, N., et al., *Carotid calcification in mice: a new model to study the effects of arterial stiffness on the brain*. Journal of the American Heart Association, 2013. **2**(3): p. e000224-e000224.
302. Chen, J.J., H.D. Rosas, and D.H. Salat, *Age-associated reductions in cerebral blood flow are independent from regional atrophy*. NeuroImage, 2011. **55**(2): p. 468-478.
303. Azevedo, F.A., et al., *Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain*. J Comp Neurol, 2009. **513**(5): p. 532-41.

304. Elia, M., *Organ and tissue contribution to metabolic rate*. Raven Press, 1992(New York): p. 61-80.
305. Tosun, D., et al., *Joint analysis of structural and perfusion MRI for cognitive assessment and classification of Alzheimer's disease and normal aging*. *NeuroImage*, 2010. **52**(1): p. 186-197.
306. Grüne, F. and M. Klimek, *Cerebral blood flow and its autoregulation - when will there be some light in the black box?* *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 2017. **119**(6): p. 1077-1079.
307. Iadecola, C. and R.F. Gottesman, *Neurovascular and Cognitive Dysfunction in Hypertension*. *Circ Res*, 2019. **124**(7): p. 1025-1044.
308. Tarumi, T. and R. Zhang, *Cerebral blood flow in normal aging adults: cardiovascular determinants, clinical implications, and aerobic fitness*. *Journal of neurochemistry*, 2018. **144**(5): p. 595-608.
309. Iturria-Medina, Y., et al., *Early role of vascular dysregulation on late-onset Alzheimer's disease based on multifactorial data-driven analysis*. *Nat Commun*, 2016. **7**: p. 11934.
310. Bell, A.H., et al., *The Neurovascular Unit: Effects of Brain Insults During the Perinatal Period*. *Frontiers in Neuroscience*, 2020. **13**(1452).
311. Phillips, A.A., et al., *Neurovascular coupling in humans: Physiology, methodological advances and clinical implications*. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 2016. **36**(4): p. 647-664.
312. Sweeney, M.D., S. Ayyadurai, and B.V. Zlokovic, *Pericytes of the neurovascular unit: key functions and signaling pathways*. *Nature Neuroscience*, 2016. **19**(6): p. 771-783.
313. Lin, A.L., et al., *Nonlinear coupling between cerebral blood flow, oxygen consumption, and ATP production in human visual cortex*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010. **107**(18): p. 8446-51.
314. Leithner, C. and G. Rojl, *The oxygen paradox of neurovascular coupling*. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 2014. **34**(1): p. 19-29.
315. Kaplan, L., B.W. Chow, and C. Gu, *Neuronal regulation of the blood-brain barrier and neurovascular coupling*. *Nat Rev Neurosci*, 2020. **21**(8): p. 416-432.
316. Kadry, H., B. Noorani, and L. Cucullo, *A blood-brain barrier overview on structure, function, impairment, and biomarkers of integrity*. *Fluids and Barriers of the CNS*, 2020. **17**(1): p. 69.
317. Verheggen, I.C.M., et al., *Increase in blood-brain barrier leakage in healthy, older adults*. *GeroScience*, 2020. **42**(4): p. 1183-1193.
318. Senatorov, V.V., et al., *Blood-brain barrier dysfunction in aging induces hyperactivation of TGF β signaling and chronic yet reversible neural dysfunction*. *Science Translational Medicine*, 2019. **11**(521): p. eaaw8283.
319. Yassa, M.A., et al., *High-resolution structural and functional MRI of hippocampal CA3 and dentate gyrus in patients with amnesic Mild Cognitive Impairment*. *NeuroImage*, 2010. **51**(3): p. 1242-1252.
320. Walker, K.A., et al., *Association of Midlife to Late-Life Blood Pressure Patterns With Incident Dementia*. *JAMA*, 2019. **322**(6): p. 535-545.

321. Barry, D.I., *Cerebral blood flow in hypertension*. J Cardiovasc Pharmacol, 1985. **7 Suppl 2**: p. S94-8.
322. Jennings, J.R., et al., *Reduced cerebral blood flow response and compensation among patients with untreated hypertension*. Neurology, 2005. **64**(8): p. 1358-1365.
323. Dinsdale, H.B., D.M. Robertson, and R.A. Haas, *Cerebral Blood Flow in Acute Hypertension*. Archives of Neurology, 1974. **31**(2): p. 80-87.
324. Strandgaard, S., *Autoregulation of cerebral blood flow in hypertensive patients. The modifying influence of prolonged antihypertensive treatment on the tolerance to acute, drug-induced hypotension*. Circulation, 1976. **53**(4): p. 720-7.
325. Harper, A.M., et al., *The influence of sympathetic nervous activity on cerebral blood flow*. Arch Neurol, 1972. **27**(1): p. 1-6.
326. MacKenzie, E.T., et al., *Effects of hemorrhagic hypotension on the cerebral circulation. I. Cerebral blood flow and pial arteriolar caliber*. Stroke, 1979. **10**(6): p. 711-718.
327. Pires, P.W., et al., *The effects of hypertension on the cerebral circulation*. American journal of physiology. Heart and circulatory physiology, 2013. **304**(12): p. H1598-H1614.
328. Sonoyama, K., et al., *Vascular remodeling: implications for small artery function and target organ damage*. Ther Adv Cardiovasc Dis, 2007. **1**(2): p. 129-37.
329. Mulvany, M.J., *Small Artery Remodeling and Significance in the Development of Hypertension*. Physiology, 2002. **17**(3): p. 105-109.
330. Laurent, S., P. Boutouyrie, and P. Lacolley, *Structural and genetic bases of arterial stiffness*. Hypertension, 2005. **45**(6): p. 1050-5.
331. Cipolla, M.J., *Cerebrovascular function in pregnancy and eclampsia*. Hypertension, 2007. **50**(1): p. 14-24.
332. Chillon, J.M. and G.L. Baumbach, *Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a beta-blocker on cerebral arterioles in rats*. Hypertension, 1999. **33**(3): p. 856-61.
333. Kumai, Y., et al., *Protective effects of angiotensin II type 1 receptor blocker on cerebral circulation independent of blood pressure*. Exp Neurol, 2008. **210**(2): p. 441-8.
334. Girouard, H., et al., *Angiotensin II Attenuates Endothelium-Dependent Responses in the Cerebral Microcirculation Through Nox-2-Derived Radicals*. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2006. **26**(4): p. 826-832.
335. Capone, C., et al., *The cerebrovascular dysfunction induced by slow pressor doses of angiotensin II precedes the development of hypertension*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2011. **300**(1): p. H397-407.
336. Iulita, M.F., et al., *Differential effect of angiotensin II and blood pressure on hippocampal inflammation in mice*. J Neuroinflammation, 2018. **15**(1): p. 62.
337. Brassard, P., et al., *Losing the dogmatic view of cerebral autoregulation*. Physiol Rep, 2021. **9**(15): p. e14982.
338. Presa, J.L., et al., *Vasculo-Neuronal Coupling and Neurovascular Coupling at the Neurovascular Unit: Impact of Hypertension*. Front Physiol, 2020. **11**: p. 584135.

339. Hill-Eubanks, D.C., et al., *Vascular TRP channels: performing under pressure and going with the flow*. *Physiology* (Bethesda), 2014. **29**(5): p. 343-60.
340. Bayliss, W.M., *On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure*. *The Journal of physiology*, 1902. **28**(3): p. 220-231.
341. Osol, G., et al., *Myogenic tone, reactivity, and forced dilatation: a three-phase model of in vitro arterial myogenic behavior*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2002. **283**(6): p. H2260-7.
342. Lassen, N.A., *Cerebral blood flow and oxygen consumption in man*. *Physiol Rev*, 1959. **39**(2): p. 183-238.
343. Paulson, O.B., S. Strandgaard, and L. Edvinsson, *Cerebral autoregulation*. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*, 1990. **2**(2): p. 161-92.
344. Drummond, J.C., *The lower limit of autoregulation: time to revise our thinking?* *Anesthesiology*, 1997. **86**(6): p. 1431-3.
345. Willie, C.K., et al., *Integrative regulation of human brain blood flow*. *J Physiol*, 2014. **592**(5): p. 841-59.
346. Forouzanfar, M.H., et al., *Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015*. *JAMA*, 2017. **317**(2): p. 165-182.
347. Kulik, T., et al., *Regulation of cerebral vasculature in normal and ischemic brain*. *Neuropharmacology*, 2008. **55**(3): p. 281-288.
348. Schiffrin, E.L., *How Structure, Mechanics, and Function of the Vasculature Contribute to Blood Pressure Elevation in Hypertension*. *Canadian Journal of Cardiology*, 2020. **36**(5): p. 648-658.
349. de Montgolfier, O., N. Thorin-Trescases, and E. Thorin, *Pathological Continuum From the Rise in Pulse Pressure to Impaired Neurovascular Coupling and Cognitive Decline*. *American journal of hypertension*, 2020. **33**(5): p. 375-390.
350. Zimmerman, B., et al., *Age-related changes in cerebrovascular health and their effects on neural function and cognition: A comprehensive review*. *Psychophysiology*, 2021. **58**(7): p. e13796.
351. *Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. A cooperative study*. *Jama*, 1977. **237**(3): p. 255-61.
352. Kotchen, T.A., *Developing Hypertension Guidelines: An Evolving Process*. *American Journal of Hypertension*, 2014. **27**(6): p. 765-772.
353. Meyer, J.S., et al., *Improved cognition after control of risk factors for multi-infarct dementia*. *Jama*, 1986. **256**(16): p. 2203-9.
354. Launer, L.J., et al., *The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study*. *Jama*, 1995. **274**(23): p. 1846-51.
355. Katzman, R., *Dementias*. *Postgrad Med*, 1978. **64**(2): p. 119-25.
356. Whalley, L.J., *Drug Treatments of Dementia*. *British Journal of Psychiatry*, 1989. **155**(5): p. 595-611.
357. Forette, F. and F. Boller, *Hypertension and the risk of dementia in the elderly*. *Am J Med*, 1991. **90**(3a): p. 14s-19s.

358. Fazekas, F., et al., *MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging*. AJR Am J Roentgenol, 1987. **149**(2): p. 351-6.
359. Staessen, J.A., et al., *Randomised 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**(9080): p. 757-64.
360. Elias, M.F., et al., *Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study*. Am J Epidemiol, 1993. **138**(6): p. 353-64.
361. Krakoff, L.R., *Diuretics for Hypertension*. Circulation, 2005. **112**(10): p. e127-e129.
362. Wright, J.T., et al., *Outcomes in Hypertensive Black and Nonblack Patients Treated With Chlorthalidone, Amlodipine, and Lisinopril*. JAMA, 2005. **293**(13): p. 1595-1608.
363. Psaty, B.M., et al., *Health Outcomes Associated With Various Antihypertensive Therapies Used as First-Line Agents A Network Meta-analysis*. JAMA, 2003. **289**(19): p. 2534-2544.
364. Fleckenstein, A., *History of calcium antagonists*. Circ Res, 1983. **52**(2 Pt 2): p. 13-16.
365. Elliott, W.J. and C.V. Ram, *Calcium channel blockers*. J Clin Hypertens (Greenwich), 2011. **13**(9): p. 687-9.
366. Abernethy, D.R. and J.B. Schwartz, *Calcium-Antagonist Drugs*. New England Journal of Medicine, 1999. **341**(19): p. 1447-1457.
367. DeDea, L., *How do dihydropyridine and nondihydropyridine CCBs differ?* Journal of the American Academy of PAs, 2012. **25**(3).
368. Bernstein, K.E., et al., *A modern understanding of the traditional and nontraditional biological functions of angiotensin-converting enzyme*. Pharmacological reviews, 2013. **65**(1): p. 1-46.
369. Piepho, R.W., *Overview of the angiotensin-converting-enzyme inhibitors*. American Journal of Health-System Pharmacy, 2000. **57**(suppl_1): p. S3-S7.
370. Brown, N.J. and D.E. Vaughan, *Angiotensin-converting enzyme inhibitors*. Circulation, 1998. **97**(14): p. 1411-20.
371. Pasini, A.F., et al., *Effect of sulfhydryl and non-sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitors on endothelial function in essential hypertensive patients*. Am J Hypertens, 2007. **20**(4): p. 443-50.
372. Sica, D.A., *Dosage considerations with perindopril for systemic hypertension*. American Journal of Cardiology, 2001. **88**(7): p. 13-18.
373. Zannad, F., C.M. Bernaud, and R. Fay, *Double-blind, randomized, multicentre comparison of the effects of amlodipine and perindopril on 24 h therapeutic coverage and beyond in patients with mild to moderate hypertension. General Physicians Investigators' Group*. Journal of hypertension, 1999. **17**(1): p. 137-146.
374. Barreras, A. and C. Gurk-Turner, *Angiotensin II receptor blockers*. Proceedings (Baylor University. Medical Center), 2003. **16**(1): p. 123-126.
375. Bhardwaj, G., *How the antihypertensive losartan was discovered*. Expert Opin Drug Discov, 2006. **1**(6): p. 609-18.

376. Flack, J.M. and S.A. Nasser, *Benefits of once-daily therapies in the treatment of hypertension. Vascular health and risk management*, 2011. **7**: p. 777-787.
377. Forclaz, A., et al., *Angiotensin II receptor blockade: is there truly a benefit of adding an ACE inhibitor?* *Hypertension*, 2003. **41**(1): p. 31-6.
378. Neldam, S. and O.K. Andersson, *Candesartan Cilexetil, 16 mg, Provides a Greater Antihypertensive Effect than Losartan, 50 mg, in Patients with Mild to Moderate Hypertension. Blood Pressure*, 2000. **9**(sup1): p. 55-55.
379. Baker, J.G., S.J. Hill, and R.J. Summers, *Evolution of β -blockers: from anti-anginal drugs to ligand-directed signalling. Trends Pharmacol Sci*, 2011. **32**(4): p. 227-34.
380. Oliver, E., F. Mayor, Jr., and P. D'Ocon, *Beta-blockers: Historical Perspective and Mechanisms of Action. Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2019. **72**(10): p. 853-862.
381. Srinivasan, A.V., *Propranolol: A 50-Year Historical Perspective. Annals of Indian Academy of Neurology*, 2019. **22**(1): p. 21-26.
382. Aupetit, J.F., et al., *Efficacy of a beta-adrenergic receptor antagonist, propranolol, in preventing ischaemic ventricular fibrillation: dependence on heart rate and ischaemia duration. Cardiovasc Res*, 1998. **37**(3): p. 646-55.
383. Wallukat, G., *The beta-adrenergic receptors. Herz*, 2002. **27**(7): p. 683-90.
384. Ripley, T.L. and J.J. Saseen, *β -Blockers: A Review of Their Pharmacological and Physiological Diversity in Hypertension. Annals of Pharmacotherapy*, 2014. **48**(6): p. 723-733.
385. Kaumann, A.J., et al., *A comparison of the effects of adrenaline and noradrenaline on human heart: the role of beta 1- and beta 2-adrenoceptors in the stimulation of adenylate cyclase and contractile force. Eur Heart J*, 1989. **10 Suppl B**: p. 29-37.
386. Singh, B.N., *Beta-Adrenergic blockers as antiarrhythmic and antifibrillatory compounds: an overview. J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2005. **10 Suppl 1**: p. S3-s14.
387. Barnes, P.J., *Distribution of receptor targets in the lung. Proc Am Thorac Soc*, 2004. **1**(4): p. 345-51.
388. Cannon, B., et al., *Signal transduction in brown adipose tissue recruitment: noradrenaline and beyond. Int J Obes Relat Metab Disord*, 1996. **20 Suppl 3**: p. S36-42.
389. Charles S Wiysonge, c.a.H.A.B., Jimmy Volmink, Bongani M Mayosi, Lionel H Opie, and Cochrane Hypertension Group, *Beta-blockers for hypertension. Cochrane Library*, 2017.
390. Rosendorff, C., *Beta-blocking agents with vasodilator activity. J Hypertens Suppl*, 1993. **11**(4): p. S37-40.
391. Yoshikawa, T., et al., *Cardiac adrenergic receptor effects of carvedilol. Eur Heart J*, 1996. **17 Suppl B**: p. 8-16.
392. Metra, M., S. Nodari, and L. Dei Cas, *Beta-blockade in heart failure: selective versus nonselective agents. Am J Cardiovasc Drugs*, 2001. **1**(1): p. 3-14.
393. Laurent, S. and P. Boutouyrie, *Arterial Stiffness and Hypertension in the Elderly. Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2020. **7**(202).

394. Jacobs, D.R., Jr., D.A. Duprez, and D. Shimbo, *Invited Commentary: Hypertension and Arterial Stiffness—Origins Remain a Dilemma*. *American Journal of Epidemiology*, 2016. **183**(7): p. 609-612.
395. Zachariah, P.K., et al., *Blood pressure load--a better determinant of hypertension*. *Mayo Clin Proc*, 1988. **63**(11): p. 1085-91.
396. White, W.B. and J. Morganroth, *Usefulness of ambulatory monitoring of blood pressure in assessing antihypertensive therapy*. *Am J Cardiol*, 1989. **63**(1): p. 94-8.
397. White, W.B., *Impact of the Daily Blood Pressure Load on the Development of Hypertensive Heart Disease*. *Cardiology*, 1992. **81**(4-5): p. 299-306.
398. Bauwens, F., et al., *Blood pressure load determines left ventricular mass in essential hypertension*. *Int J Cardiol*, 1992. **34**(3): p. 335-8.
399. Lawler, P.R., P. Hiremath, and S. Cheng, *Cardiac target organ damage in hypertension: insights from epidemiology*. *Current hypertension reports*, 2014. **16**(7): p. 446-446.
400. Shigematsu, Y., et al., *Left Ventricular Hypertrophy Precedes Other Target-Organ Damage in Primary Aldosteronism*. *Hypertension*, 1997. **29**(3): p. 723-727.
401. Prisant, L.M., *Hypertensive heart disease*. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2005. **7**(4): p. 231-8.
402. Vidt, D.G. and L.M. Prisant, *Hypertensive Heart Disease*. *The Journal of Clinical Hypertension*, 2005. **7**(4): p. 231-238.
403. Frohlich, E.D., et al., *The Heart in Hypertension*. *New England Journal of Medicine*, 1992. **327**(14): p. 998-1008.
404. Noriega de la Colina, A., et al., *Diurnal blood pressure loads are associated with lower cognitive performances in controlled-hypertensive elderly individuals*. *J Hypertens*, 2019.
405. Kim, Y., et al., *Blood pressure variability is related to faster cognitive decline in ischemic stroke patients: PICASSO subanalysis*. *Scientific Reports*, 2021. **11**(1): p. 5049.
406. Kilander, L., et al., *Hypertension Is Related to Cognitive Impairment*. *Hypertension*, 1998. **31**(3): p. 780-786.
407. Ohtani, T., et al., *Exploring the neural substrates of attentional control and human intelligence: Diffusion tensor imaging of prefrontal white matter tractography in healthy cognition*. *Neuroscience*, 2017. **341**: p. 52-60.
408. Korte, K.B., M.D. Horner, and W.K. Windham, *The Trail Making Test, Part B: Cognitive flexibility or ability to maintain set?* *Applied Neuropsychology*, 2002. **9**(2): p. 106-109.
409. Yaffe, K., et al., *Early Adult to Midlife Cardiovascular Risk Factors and Cognitive Function*. *Circulation*, 2014. **129**(15): p. 1560-1567.
410. Breteler, M.M., et al., *Cognitive correlates of ventricular enlargement and cerebral white matter lesions on magnetic resonance imaging. The Rotterdam Study*. *Stroke*, 1994. **25**(6): p. 1109-15.

411. Noriega de la Colina, A., et al., *Associations Between Relative Morning Blood Pressure, Cerebral Blood Flow, and Memory in Older Adults Treated and Controlled for Hypertension*. Hypertension, 2021. **77**(5): p. 1703-1713.
412. Kario, K., et al., *Morning hypertension: the strongest independent risk factor for stroke in elderly hypertensive patients*. Hypertens Res, 2006. **29**(8): p. 581-7.
413. Hoshida, S., et al., *Different patterns of silent cerebral infarct in patients with coronary artery disease or hypertension**. American Journal of Hypertension, 2001. **14**(6): p. 509-515.
414. Liao, S., et al., *Different Mechanisms of Two Subtypes of Perforating Artery Infarct in the Middle Cerebral Artery Territory: A High-Resolution Magnetic Resonance Imaging Study*. Frontiers in neurology, 2018. **9**: p. 657-657.
415. Yu, Y., et al., *Association Between Vascular Overload Index and New-Onset Ischemic Stroke in Elderly Population with Hypertension*. Clin Interv Aging, 2021. **16**: p. 1293-1301.
416. Kario, K., *Morning Hypertension: A Pitfall of Current Hypertensive Management*. JMAJ, 2005.
417. Coca, A., et al., *Ambulatory Blood Pressure in Stroke and Cognitive Dysfunction*. Current Hypertension Reports, 2013. **15**(3): p. 150-159.
418. Novak, V. and I. Hajjar, *The relationship between blood pressure and cognitive function*. Nature reviews. Cardiology, 2010. **7**(12): p. 686-698.
419. Lipsitz, L.A., et al., *Dynamic Regulation of Middle Cerebral Artery Blood Flow Velocity in Aging and Hypertension*. Stroke, 2000. **31**(8): p. 1897-1903.
420. Heijer, T.d., et al., *Association between blood pressure levels over time and brain atrophy in the elderly*. Neurobiology of Aging, 2003. **24**(2): p. 307-313.
421. Strandgaard, S. and O.B. Paulson, *Cerebral blood flow in untreated and treated hypertension*. The Netherlands Journal of Medicine, 1995. **47**(4): p. 180-184.
422. Leeuwis, A.E., et al., *Cerebral Blood Flow and Cognitive Functioning in a Community-Based, Multi-Ethnic Cohort: The SABRE Study*. Front Aging Neurosci, 2018. **10**: p. 279.
423. Kitagawa, K., et al., *Relationship between cerebral blood flow and later cognitive decline in hypertensive patients with cerebral small vessel disease*. Hypertens Res, 2009. **32**(9): p. 816-20.
424. Bangen, K.J., et al., *Reduced Regional Cerebral Blood Flow Relates to Poorer Cognition in Older Adults With Type 2 Diabetes*. Frontiers in Aging Neuroscience, 2018. **10**(270).
425. Leeuwis, A.E., et al., *Lower cerebral blood flow is associated with impairment in multiple cognitive domains in Alzheimer's disease*. Alzheimer's & Dementia, 2017. **13**(5): p. 531-540.
426. Cheng, B.C., et al., *Decreased cerebral blood flow and improved cognitive function in patients with end-stage renal disease after peritoneal dialysis: An arterial spin-labelling study*. Eur Radiol, 2019. **29**(3): p. 1415-1424.
427. Zhang, N., et al., *The Age-Related Perfusion Pattern Measured With Arterial Spin Labeling MRI in Healthy Subjects*. Frontiers in Aging Neuroscience, 2018. **10**(214).
428. Leoni, R.F., et al., *Cerebral blood flow and vasoreactivity in aging: an arterial spin labeling study*. Braz J Med Biol Res, 2017. **50**(4): p. e5670.

429. Funahashi, S., *Working Memory in the Prefrontal Cortex*. Brain sciences, 2017. **7**(5): p. 49.
430. Allen, T.A. and N.J. Fortin, *The evolution of episodic memory*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2013. **110**(Supplement 2): p. 10379-10386.
431. Samson, R.D. and C.A. Barnes, *Impact of aging brain circuits on cognition*. The European journal of neuroscience, 2013. **37**(12): p. 1903-1915.
432. Feng, X., et al., *Brain regions vulnerable and resistant to aging without Alzheimer's disease*. PLOS ONE, 2020. **15**(7): p. e0234255.
433. Mattson, M.P. and T.V. Arumugam, *Hallmarks of Brain Aging: Adaptive and Pathological Modification by Metabolic States*. Cell Metab, 2018. **27**(6): p. 1176-1199.
434. Jennings, J.R., et al., *Regional grey matter shrinks in hypertensive individuals despite successful lowering of blood pressure*. J Hum Hypertens, 2012. **26**(5): p. 295-305.
435. Feng, R., et al., *Hypertension is associated with reduced hippocampal connectivity and impaired memory*. EBioMedicine, 2020. **61**: p. 103082.
436. Birns, J. and L. Kalra, *Cognitive function and hypertension*. Journal of Human Hypertension, 2009. **23**(2): p. 86-96.
437. Stuhec, M., et al., *Effects of different antihypertensive medication groups on cognitive function in older patients: A systematic review*. European Psychiatry, 2017. **46**: p. 1-15.
438. Murray, M.D., et al., *Preservation of Cognitive Function With Antihypertensive Medications: A Longitudinal Analysis of a Community-Based Sample of African Americans*. Archives of Internal Medicine, 2002. **162**(18): p. 2090-2096.
439. Xu, G., et al., *Association between Antihypertensive Drug Use and the Incidence of Cognitive Decline and Dementia: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies*. BioMed Research International, 2017. **2017**: p. 4368474.
440. Gelber, R.P., et al., *Antihypertensive medication use and risk of cognitive impairment: the Honolulu-Asia Aging Study*. Neurology, 2013. **81**(10): p. 888-95.
441. Forette, F., et al., *Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial*. Lancet, 1998. **352**(9137): p. 1347-51.
442. Ouk, M., et al., *The use of angiotensin-converting enzyme inhibitors vs. angiotensin receptor blockers and cognitive decline in Alzheimer's disease: the importance of blood-brain barrier penetration and APOE ϵ 4 carrier status*. Alzheimer's Research & Therapy, 2021. **13**(1): p. 43.
443. Ho, J.K., et al., *Blood-Brain Barrier Crossing Renin-Angiotensin Drugs and Cognition in the Elderly: A Meta-Analysis*. Hypertension, 2021. **78**(3): p. 629-643.
444. Boggia, J., et al., *Ambulatory blood pressure monitoring in 9357 subjects from 11 populations highlights missed opportunities for cardiovascular prevention in women*. Hypertension, 2011. **57**(3): p. 397-405.
445. Hermida, R.C., et al., *Differences between men and women in ambulatory blood pressure thresholds for diagnosis of hypertension based on cardiovascular outcomes*. Chronobiol Int, 2013. **30**(1-2): p. 221-32.

446. Wang, J., et al., *Sex differences in antihypertensive drug use and blood pressure control*. Postgrad Med J, 2019. **95**(1124): p. 295-299.
447. Noriega de la Colina A, et al., *Impact of sex and antihypertensive medication on global cognition in primary care older adults*. Étude sur les antihypertenseurs, 2021. Preprint.
448. Lefort, M., et al., *Sex differences in adherence to antihypertensive treatment in patients aged above 55 The French League Against Hypertension Survey (FLAHS)*. Journal of Clinical Hypertension, 2018. **20**(10): p. 1496-1503.
449. Majeski, E.I., et al., *Hypertension and dementia: does blood pressure control favorably affect cognition?* Curr Hypertens Rep, 2004. **6**(5): p. 357-62.
450. Corrada, M.M., et al., *Age of onset of hypertension and risk of dementia in the oldest-old: The 90+ Study*. Alzheimers Dement, 2017. **13**(2): p. 103-110.
451. Suvila, K., et al., *Early-but Not Late-Onset Hypertension Is Related to Midlife Cognitive Function*. Hypertension, 2021. **77**(3): p. 972-979.
452. Mahinrad, S., et al., *Cumulative Blood Pressure Exposure During Young Adulthood and Mobility and Cognitive Function in Midlife*. Circulation, 2020. **141**(9): p. 712-724.
453. Gasecki, D., et al., *Hypertension, brain damage and cognitive decline*. Curr Hypertens Rep, 2013. **15**(6): p. 547-58.
454. Erickson, K.I., et al., *Physical Activity, Cognition, and Brain Outcomes: A Review of the 2018 Physical Activity Guidelines*. Med Sci Sports Exerc, 2019. **51**(6): p. 1242-1251.
455. Di Liegro, C.M., et al., *Physical Activity and Brain Health*. Genes, 2019. **10**(9): p. 720.
456. Padulo, J., et al., *The Effect of Physical Activity on Cognitive Performance in an Italian Elementary School: Insights From a Pilot Study Using Structural Equation Modeling*. Frontiers in Physiology, 2019. **10**(202).
457. Diaz, K.M. and D. Shimbo, *Physical Activity and the Prevention of Hypertension*. Current Hypertension Reports, 2013. **15**(6): p. 659-668.
458. Park, W., et al., *The role of habitual physical activity on arterial stiffness in elderly Individuals: a systematic review and meta-analysis*. J Exerc Nutrition Biochem, 2017. **21**(4): p. 16-21.
459. Horta, B.L., et al., *Objectively measured physical activity and sedentary-time are associated with arterial stiffness in Brazilian young adults*. Atherosclerosis, 2015. **243**(1): p. 148-154.
460. Stamatelopoulos, K., et al., *Physical activity is associated with lower arterial stiffness in normal-weight postmenopausal women*. J Clin Hypertens (Greenwich), 2020. **22**(9): p. 1682-1690.
461. Leckie, R.L., et al., *Potential Moderators of Physical Activity on Brain Health*. Journal of Aging Research, 2012. **2012**: p. 948981.
462. Alinne, N., et al., *Physical Fitness is a Mediator in the Relationship between Arterial Stiffness and Cognitive Function*. Artery Research, 2019. **25**(3-4): p. 151-155.
463. Noriega de la Colina A, et al., *Arterial Stiffness and age moderate the association between physical activity and global cognition in older adults*. Journal of Hypertension, 2021.

464. Bull, F.C., et al., *World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour*. Br J Sports Med, 2020. **54**(24): p. 1451-1462.

ANNEXE A :

ARTERIAL STIFFNESS, COGNITIVE IMPAIRMENT AND DEMENTIA:
CONFOUNDING FACTOR OR REAL RISK?

Reference: Iulita F, Noriega de la Colina A, Girouard H. (2018). Arterial stiffness, cognitive impairment and dementia: confounding factor or real risk? *Journal of Neurochemistry*. Mar;144(5):527-548.

Arterial stiffness, cognitive impairment and dementia:

Confounding factor or real risk?

Florencia Iulita¹

Adrián Noriega de la Colina²

Hélène Girouard^{2,3}

¹Department of Neurosciences, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montréal, Canada

²Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, Montréal, Canada

³Department of Pharmacology and Physiology, Faculty of Medicine, Université de Montréal,
Montréal, Canada

SUMMARY

Large artery stiffness is a frequent condition that arises with ageing, and is accelerated by the presence of co-morbidities like hypertension, obesity and diabetes. Although epidemiological studies have indicated an association between arterial stiffness, cognitive impairment and dementia, the precise effects of stiff arteries on the brain remains obscure. This is because, in humans, arterial stiffness is often accompanied by other factors such as age, high blood pressure, atherosclerosis and inflammation, which could themselves damage the brain independently of stiffness. Therefore, the question remains: is arterial stiffness a true risk for cognitive decline? Or, is it a confounding factor? In this review, we provide an overview of arterial stiffness and its impact on brain function based on human and animal studies. We summarize the evidence linking arterial stiffness to cognitive dysfunction and dementia, and discuss the role of new animal models to better understand the mechanisms by which arterial stiffness affects the brain. We close with an overview of treatments to correct stiffness and discuss the challenges to translate them to real patient care.

Keywords: Arterial stiffness, Cognitive decline, Dementia, Hypertension, Vascular ageing, Vascular risk factors.

INTRODUCTION

Stiffness of large elastic arteries, such as the carotids and the aorta, is a common condition that arises with ageing (Mitchell et al. 2007; Hirasada et al. 2012; Wen et al. 2015) and is accelerated in individuals with other comorbidities like hypertension (Franklin et al. 1997; Benetos et al. 2002), obesity (Cote et al. 2015) and diabetes (Prenner and Chirinos 2015). Arterial stiffness in large arteries

refers to the reduced capacity of these vessels to buffer the pulsatile flow generated by the heart with each contraction. This dampening of blood pressure fluctuations over the cardiac cycle is called the Windkessel effect, and ensures a continuous (rather than pulsatile) tissue perfusion in downstream smaller vessels. When large arteries lose elasticity, the subsequent increase in blood flow pulsatility in smaller vessels induces vascular alterations and hemodynamic stress, which may ultimately limit oxygen delivery to crucial highflow organs, such as the heart, the kidney and the brain. It is therefore not surprising that numerous clinical studies have pointed at arterial stiffness as an independent risk factor for cardiovascular diseases (Mitchell et al. 1997; Franklin et al. 1999; Laurent et al. 2001), kidney dysfunctions (Sedaghat et al. 2015), stroke (Laurent et al. 2003), poor brain ageing (Pase et al. 2016 b) and even dementia (Hanon et al. 2005; Pase et al. 2016a; Meyer et al. 2017). In the case of hypertension, it is well established that high blood pressure increases vascular stress, which could promote elastin fragmentation and, hence, result in arterial stiffness (Stella et al. 1998; Beltran et al. 2001). However, in reality, the relation between hypertension and arterial stiffness is not so linear as there is evidence that it can precede hypertension or contribute to increase blood pressure (Liao et al. 1999; Dernellis and Panaretou 2005; Najjar et al. 2008; Kaess et al. 2012; Weisbrod et al. 2013). Given this bidirectional interaction, epidemiological studies in humans offer limited power to dissect the underlying pathological mechanisms between these two conditions and their independent impact on brain function. Likewise, although arterial stiffness has long been linked to cognitive decline and dementia (Pase et al. 2012; Rabkin 2012; Zeki Al Hazzouri et al. 2013; Singer et al. 2014; Hughes et al. 2015; van Sloten et al. 2015), the precise mechanisms of brain injury induced by arterial stiffness are complex and remain poorly understood. In this review, we provide an overview of arterial stiffness and its impact on brain function based on human and animal studies. We reviewed the published literature by searching PubMed for relevant publications using the keywords 'arterial stiffness', 'vascular aging', 'cognitive impairment', 'dementia' and 'arterial stiffness therapy', regardless of the year of publication. Only publications in English were considered. Unless otherwise stated, the use of the term arterial stiffness in this review will refer to the stiffness of large elastic arteries, not to cerebral vessels. We summarize the evidence linking peripheral arterial stiffness to cognitive dysfunction and dementia, and discuss the role of animal models to better understand the pathological mechanisms by which arterial stiffness affects the brain. We close with an overview of

treatments to correct stiffness and discuss the challenges to translate them to real patient care. Part of the content of this review was discussed at the 39th International GRSNC Symposium, 'Dementia and Cognition: a vascular perspective' (May 8–9 th 2017, Montréal, Canada).

Arterial stiffness: mechanisms, risk factors and clinical assessment

The English Physician Thomas Sydenham (1624–1689), also known as the English Hippocrates, coined the phrase: 'A man is as old as his arteries'. More than 300 years after Sydenham, the idea that vascular age is a stronger predictor of disease risk than chronological age holds true.

The composition of arteries and their compliance level change with age. In both humans and rodents, arteries are characterized by having three layers: the tunica intima, consisting of an endothelial layer and an internal elastic lamina, the tunica media, mainly composed of smooth muscle, some elastic tissue and collagen fibres, and the tunica adventitia, containing mostly collagen fibres and separated from the media by an external elastic lamina (Lee 1995). Large arteries like the aorta and the carotids are rich in elastic tissue, which allows them to stretch to accommodate the blood surge that originates with each heartbeat. Small arteries, also called resistance arteries, contain smooth muscle tissue, which allows them to contract or dilate to modulate blood flow. The arteries in the brain, unlike systemic ones, have a well-developed internal elastic lamina between the intimal and medial layer, no external elastic lamina between the media and adventitia, contain scarce elastic fibres in the media and little adventitial tissue. Another characteristic of cerebral arteries is that smooth muscle fibres are organized circularly, which is perpendicular to blood flow. In contrast, in systemic arteries smooth muscle fibres are organized spirally around the long axis of the vessel (Cipolla 2009). This structural change at the cerebral level has been explained as a preventive mechanism against the breaking of the arterial wall due to high blood tension (Vrselja et al. 2014). With ageing, the thickness of the adventitia in large cerebral arteries diminishes (Hassler 1961), which could render them more sensitive to damage induced by pulsatile stress.

During the ageing process, large elastic arteries become stiffer through a mechanism characterized by elastin fatigue and the subsequent replacement by stiffer collagen (Hodis and Zamir 2009; Lannoy et al. 2014). This occurs because of repeated cycles of distension and recoil, known as

'wear and tear', leading to the fragmentation of elastin fibres. Age also contributes to changes in the compounds desmosine and isodesmosine, which are critical in crosslinking the polypeptide chains of elastin to form stable elastic fibres (Davis and Anwar 1970). It has been reported that these amino acid-derived compounds decrease with age, which could compromise arterial compliance by the loss of elastin functionality (John and Thomas 1972; Watanabe et al. 1996).

In addition, under certain pathologic conditions and/or with significant amounts of dietary advanced glycation endproducts (AGEs), cross-linking of collagen fibres from the tunica adventitia to the tunica media can occur (Reddy 2004; Semba et al. 2009 b), replacing the fragmented elastin with stiffer collagen. This process increases the tensile strength of the fibres, producing the phenomenon known as arterial stiffness. Deposit of calcium salts within the arterial wall, and more specifically in elastin fibres, also increases with age causing calcification and increasing artery stiffness (Urry et al. 1970, 1971; Semba et al. 2009a).

The terms arterial stiffness and atherosclerosis are often associated and confused. Arterial stiffness comprises many mechanisms affecting arterial flexibility, including atherosclerosis, calcification, endothelial dysfunction, fibrosis and vascular remodelling. Instead, atherosclerosis is defined as a chronic inflammatory disease that typically affects the intima layer and is characterized by lipid accumulation, vascular smooth muscle cell migration and calcium deposits with the formation of a plaque (Palombo and Kozakova 2016). Inside the arterial wall, these lipid particles become susceptible to oxidation by free radicals. In turn, the endothelium reacts by drawing monocytes into the arterial wall and stimulating their transformation into macrophages. Usually during the ageing process, these plaques remain asymptomatic until the vicious cycle of lipid accumulation and inflammation continues, leading to ulceration of the plaque or to arterial stenosis, producing a blockage to the blood circulation. Although the mechanisms that lead to atherosclerosis and arterial stiffness have been described as interconnected, they can occur independently of each other or can appear together. It has been reported that when they appear together, atherosclerosis may play a synergetic effect increasing the level of arterial stiffness (Cecelja and Chowienczyk 2012).

Factors associated with increased arterial stiffness

The prevalence of systemic arterial stiffness worldwide lacks relevant reported data, with the largest sources of data coming from countries like China and Japan. Nakanishi and colleagues reported increased levels of aortic stiffness in 1045 Japanese men followed up for 7 years (age range 40-54 years) who had baseline pulse wave velocity (PWV) measurements of < 8.0 m/s, which was considered by the authors as 'stiffness free'. They suggested that the factors influencing increased stiffness at follow-up were body mass index, total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol levels and smoking habits (Nakanishi et al. 1998), factors which are related to increased cardiovascular risk.

In a large observational study in mainland China (18,837 individuals), Wen and colleagues identified age as the main risk factor for increased arterial stiffness by comparing three main target groups: young (18-44 years), middle-aged (45-59 years) and older adults (60 + years). The cardio-ankle vascular index (CAVI) was used as a marker of arterial stiffness (Wen et al. 2015). Interestingly, they also point at significant gender differences in the prevalence of high artery stiffness by showing that for all age brackets, the effect of age was stronger in men, confirming earlier reports in a Japanese population (Hirasada et al. 2012). The study of Wen also revealed that having elevated systolic blood pressure was associated with a higher prevalence of stiffness in women than in men (Wen et al. 2015). With prevalence being higher in the overall elderly group (39.17%) compared to middle-aged (6.81%) and young subjects (0.99%) (Wen et al. 2015), we can hypothesize that a significant rise in stiffness as a result of ageing begins around the age of 40, increasing steadily after midlife. This is consistent with results from the Framingham cohort, showing that high arterial stiffness increases with age, with prevalence values as low as ~1% in people aged 50 years or less and as high as ~60–70% in those aged 70 years or older (Mitchell et al. 2007).

Besides ageing, the presentation of arterial stiffness can be accelerated by the presence of comorbidities like diabetes (Prenner and Chirinos 2015), obesity (Cote et al. 2015) and hypertension (Benetos et al. 2002; Simonetti and 2008; Verwoert et al. 2014), which can amplify the vascular changes that lead to stiffening (Zieman et al. 2005). In particular, the role of hypertension in the progression of arterial stiffness has been widely studied. Hypertension and its consequent increase in pulsatile stress leads to adaptive changes in blood vessels that result in stiffening. For example,

increased collagen deposition and accumulation of extracellular matrix proteins may lead to greater vessel wall thickness and reduced distensibility (Baumbach and Heistad 1989; Heistad et al. 1990; Xu et al. 2000; Intengan and Schiffrin 2001). However, population-based studies also support the opposite, that arterial stiffness is an independent predictor of future hypertension in initially normotensive subjects (Liao et al. 1999; Dernellis and Panaretou 2005; Najjar et al. 2008; Kaess et al. 2012). The mechanisms by which hypertension leads to arterial stiffness, or vice versa, have been eloquently addressed in a recent review as the 'Chicken or Egg' question (Mitchell 2014). Based on this premise, it is hard to establish the exact prevalence of stiffness in hypertensive patients, but most epidemiological studies find that hypertensive subjects present a higher degree of stiffness than their normotensive counterparts regardless of age groups. Whether it is in children and young adults (Simonetti and 2008), middle aged (Benetos et al. 2002; Drager et al. 2007; Verwoert et al. 2014) or elderly subjects (Wallace et al. 2007; Okada et al. 2013; Verwoert et al. 2014), hypertensive patients exhibit higher arterial stiffness than normotensive subjects.

Finally, genetic and environmental components may also influence arterial stiffness in certain groups. Genetic deletion of cardiotrophin 1, a member of the IL-6 cytokine family, leads to decreased arterial stiffness and collagen deposition in aged mice, via mechanisms linked to the down-regulation of inflammation (Lopez-Andres et al. 2013). Interestingly, a small-scale genetic study in middle-aged Japanese men reported an association between arterial stiffness and a gene polymorphism in CD14, a receptor which co-signals with TLR4 leading to an increase in inflammation (Kheradmand et al. 2013). In agreement, increased arterial stiffness has been reported in patients with chronic inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis (Maki-Petaja et al. 2006; Protogerou et al. 2011) and inflammatory bowel disease (Zanoli et al. 2012), consistent with the hypothesis that inflammation could play an important role in arterial stiffness pathogenesis, as it does in atherosclerosis (Fan et al. 2014).

In an attempt to elucidate the impact of lifestyle and environmental factors within a single ethnic group, Hirasada and colleagues examined the frequency of high arterial stiffness (defined as CAVI \geq 9.0) between people from the Amami Islands and those from the mainland of Kagoshima, Japan, and compared it to archived data from a healthy cardiovascular-risk-factor free Japanese population (Hirasada et al. 2012). They found that individuals from the Amami Islands had a lower

frequency of high artery stiffness compared to subjects from the mainland, regardless of sex or age group. Paradoxically, the study showed that the low frequency of artery stiffness in the Amami Islands was comparable to that of a vascular healthy Japanese population, although the bulk of cardiovascular risk factors were higher in the Amami group than in people from the mainland (Hirasada et al. 2012). Since lifestyle or clinical factors could not explain these effects, the authors propose that differences in genetic background or environmental aspects could influence the susceptibility to increased arterial stiffness in certain populations. In support of this hypothesis, a recent review described autopsy and computed tomography studies showing the presence of peripheral arterial calcifications and atherosclerosis in four different ancient cultures; a finding that challenges the concept that atherosclerosis is a modern disease associated with current risk factors, and that supports that humans may have an inherent genetic susceptibility to arterial degeneration which may be accelerated or precipitated by environmental factors (Thomas et al. 2014). For a more comprehensive review on genetic variants predisposing to arterial stiffness, see Logan et al. (2015).

It is interesting to mention that some of the factors associated with increased stiffness of large systemic arteries have also been linked with stiffness of cerebral arteries. For instance, ageing, besides decreasing aortic distensibility, also decreases the cross-sectional area of pial vessels, which is associated with a decrease in smooth muscle, elastin and endothelium (Hajdu et al. 1990). This observation, in addition to the relative decrease in more distensible components of the arteriolar wall, could explain the increased stiffness of cerebral arteries observed with ageing in rats (Hajdu et al. 1990). Instead, hypertension and atherosclerosis seem to impact cerebral arteries differently, as both risk factors have been associated with increased distensibility (Baumbach and Hajdu 1993) or increased compliance (Baraghis et al. 2011; Bolduc et al. 2012) of cerebral arterioles in rodents.

Measures to evaluate arterial stiffness

The most widely used indices to evaluate arterial stiffness in experimental and clinical studies are briefly summarized below and in Table 1. A more extensive overview of these measures and recommendations for their clinical application have been put forward by the European Network for Noninvasive Investigation of Large Arteries (Laurent et al. 2006) and more recently by an American Heart Association expert panel (Townsend et al. 2015). In the context of this review, the methods

used to establish correlations with cognitive performance will be discussed. PWV is a widely used measure to assess arterial stiffness. It can be examined in different arterial segments, such as carotid-femoral and brachial-ankle. Carotid-femoral PWV (cf-PWV) is the gold standard measure for arterial stiffness. It reflects the time taken for the transmission of the arterial pulse wave from the carotid artery to the femoral artery, and can be assessed by the non-invasive procedure of applanation tonometry. The pulse wave propagation time is determined by examining the base of the pulse waveform to the maximum point of the wave, assessed by placing a tonometer both in the carotid artery and the femoral artery and measuring the distance between both points (Millasseau et al. 2005). The strengths of this procedure are its simplicity, robustness and non-invasiveness, its strong predictive value for adverse cardiovascular events (Vlachopoulos et al. 2010; Ben-Shlomo et al. 2014), and the fact that it reflects the stiffness of central arteries, which are the primary targets of age-associated vascular ageing. Brachial-ankle PWV (baPWV) is also a strong predictor of cardiovascular risk, and is widely used in Asian countries (Tsuchikura et al. 2010). However, this measure does not purely reflect central artery stiffness, but rather reflects stiffness of small arteries, particularly the stiffness of muscular arteries in the arm and the leg.

Pulse wave analysis further allows the calculation of other measures of stiffness, such as the Augmentation index (AIx), a ratio of augmentation and central pulse pressures (PP). Although widely used, caution has been raised that AIx is not a direct measure of arterial stiffness, bearing weak correlations with PP and cfPWV (Vyas et al. 2007).

Another surrogate marker of large artery stiffness is brachial PP and it is calculated by the difference between the systolic and diastolic blood pressure at the brachial level. Given that systolic blood pressure increases progressively with age (while diastolic pressure increases until middle age and then plateaus and declines) there is a widening of PP with ageing that reflects the development of artery stiffness (Franklin et al. 1997; Franklin 2006). High brachial PP has been described as a good predictor of cardiovascular risk (e.g. coronary heart disease, stroke) (Mitchell et al. 1997; Franklin et al. 1999; Liu et al. 2016); however, because brachial PP is greater than central PP in young people, this measure is not an accurate reflection of central arterial stiffening in young adults (Kroeker and Wood 1955; Verdecchia and Angeli 2007). These differences are less pronounced in the elderly and hypertensives (Franklin 2006). If measuring central pulse pressure is desired, this can be assessed

with a pressure sensor by inserting a catheter into the aorta through the femoral or brachial artery; however, as this procedure is invasive it is not widely used in the clinical setting as it can lead to complications (Miyashita 2012).

CAVI is an index of overall stiffness (from the aorta to the ankle) calculated with PWV and blood pressure data, which has the advantage that it can be assessed non-invasively (Shirai et al. 2011). Interestingly, this method is independent of acute systolic blood-pressure changes and rather reflects the state of smooth muscle contraction (Kim et al. 2011).

Finally, large artery stiffness can be assessed by ultrasound, which allows repeated imaging of the walls of large vessels (brachial, femoral and carotid arteries and the abdominal aorta) to calculate their diameter in order to obtain information on compliance and distensibility (the inverse of stiffness), as well as the b-index, an indicator of stiffness (Gamble et al. 1994). This technique is not as widely used as the others and it has the disadvantage of a limited resolution to detect small vessel changes and that it requires an experienced operator. It is also dependent on blood pressure monitoring, which is typically done in the brachial artery, hence not ideal if this technique is used for central aortic stiffness assessment.

Aortic distensibility and compliance can also be assessed by magnetic resonance imaging, which also offers the possibility to study morphological parameters and functional responses to apnea and free breathing (Resnick et al. 1997). However, this technique offers low temporal resolution and is not widely used due to costs and availability. Therefore its applicability in clinical practice is doubtful.

The association between arterial stiffness, cognitive impairment and dementia

It is well established that arterial stiffness is a reliable predictor of cardiovascular morbidity and mortality, particularly of stroke and coronary heart disease (Mitchell et al. 1997; Franklin et al. 1999; Laurent et al. 2001, 2003). The evidence linking systemic arterial stiffness to cognitive decline and dementia is more recent and although highly consistent, some discrepancies between studies have emerged due to different study designs (cross-sectional vs. longitudinal), heterogeneity of target populations and cognitive screening tools. In general, there is agreement that higher PWV predicts

poor cognitive performance and a steeper cognitive decline, as demonstrated in recent systematic reviews and meta-analysis (Pase et al. 2012; Rabkin 2012; Zeki Al Hazzouri et al. 2013; Singer et al. 2014; van Sloten et al. 2015). There is also consensus that cfPWV is a strong predictor of cognitive decline in the elderly, independently of other risk factors that could also affect cognition, such as hypertension, age or education (Benetos et al. 2012; Hajjar et al. 2016). Cross-sectional and longitudinal studies linking arterial stiffness to cognitive decline and dementia are reviewed below. Additional details are described in Table 2.

The earliest studies to report an association between PWV and cognitive impairment in the elderly were of cross-sectional nature (Fujiwara et al. 2005; Hanon et al. 2005; Scuteri et al. 2005; Fukuhara et al. 2006). Cognitive function was examined with the non-specific global cognition test Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein et al. 1975) and arterial stiffness with either baPWV or cfPWV. The Japanese studies reported an association between poor cognitive function (defined as < 24 points on the MMSE scale) and the middle tertile of baPWV (> 1750 cm/s), after adjustment for age, education and indices of atherosclerosis (Fujiwara et al. 2005; Fukuhara et al. 2006). In line with these findings, Scuteri and colleagues reported inverse cross-sectional relations between cfPWV, normalized for blood pressure, and MMSE scores or indices of functional independence (assessed by the Activities of Daily Living scale) in elderly individuals with memory complaints (Scuteri et al. 2005). This association was found after adjustment for education, prevalent cardiovascular disease, cardiovascular risk and medication use. Confirming these results, Hanon and colleagues extended the investigation to analyse cases of dementia and showed that cfPWV values were highest in subjects with Alzheimer's disease (AD) and vascular dementia (VaD) followed by mild cognitive impairment (MCI) and non-cognitively impaired subjects (NCI), after adjustment for age, sex, systolic blood pressure, anti-hypertensive therapy and presence of cardiovascular diseases. Although this analysis was cross-sectional, it is suggestive of a gradient level of cognitive function in relation to cfPWV measures (AD/VaD > MCI > NCI) (Hanon et al. 2005).

The relation between PWV and global cognitive function examined with the MMSE is not supported in all studies (Poels et al. 2007; Waldstein et al. 2008; Sugawara et al. 2010; Watson et al. 2011). Since the MMSE is not sufficiently sensitive to detect mild changes in cognitive status, particularly in high functioning populations, it is interesting to examine whether arterial stiffness is

associated with deficits in specific cognitive domains. In support, population studies showed that high cfPWV correlated with low performance in tests of visuo-spatial memory and episodic memory (Elias et al. 2009) as well as in tests of executive function, psychomotor speed and verbal learning and memory (Watson et al. 2011; Zhong et al. 2014), after adjusting for age, sex, education, mean arterial pressure, antihypertensive treatment, diabetes and hypertension, among other covariates. Additional covariates considered are presented in Table 2. Since executive functions are diminished in patients with vascular conditions (Oveisgharan and Hachinski 2010), tests that examine this cognitive domain may be more relevant and sensitive to detect early changes in cognitive performance associated with cerebrovascular alterations. However, it should be mentioned that the Sydney Memory and Aging Study reported no association between cfPWV and different cognitive domains including memory and executive functions (examined with a battery of 11 tests) (Singer et al. 2013). The authors attribute this outcome to the fact that this was a cross-sectional study in a relatively high functioning cohort (non-demented elderly with healthy vascular profile and mild cognitive decline) and to the stringent data analysis incorporating a Bonferroni correction for multiple testing, which was not applied in other studies. Another thought provoking outcome of the Sydney study was the finding that a significant association between PWV and global cognitive impairment was found in men only, suggesting that studies of arterial stiffness and cognition should be attentive to examine potential sex-related differences.

Given that most of the above-mentioned investigations were done in elderly populations, a logical question emerges: is the association between arterial stiffness and cognition also true in younger cohorts? In a population of around 3000 subjects (mean age 46 years), Pase and colleagues showed that high cfPWV was associated with poor cognitive performance (processing speed and executive function) in middle-aged adults (45–65 years) but not in a younger category (30–45 years) (Pase et al. 2016 b). However, in the younger group there was a significant association between PWV and markers of brain atrophy, consistent with the hypothesis that arterial stiffness is a risk factor for poor brain ageing.

Although several longitudinal studies with follow-ups ranging from 5 to 10 years support the observation that arterial stiffness is a risk factor for cognitive impairment (Poels et al. 2007; Scuteri et al. 2007; Waldstein et al. 2008; Watson et al. 2011; Taniguchi et al. 2015); the association between

high PWV and dementia has not been as extensively examined and remains more debated. For example, Pase and colleagues reported that higher cfPWV was associated with increased risk of MCI and all-cause dementia, when adjusted for age, sex, APOE genotype and education; however the increased dementia risk did not hold significant when covariate adjustment included vascular risk factors such as diabetes, high blood pressure, cholesterol, depression and smoking status (Pase et al. 2016a). Likewise, the Rotterdam study found that cfPWV and carotid distensibility measures were not associated with an increased dementia risk in a prospective-population based cohort followed up for approximately 4 years (Poels et al. 2007). However, they did find a stronger trend for VaD, which was not significant because of the low casuistic (11 participants). It should be noted that an important limitation of this study was the selective attrition of participants in both the third and fourth examination, such that the remaining persons were younger and with a better cardiovascular risk profile.

Meyer and colleagues further used race-stratified regression models to show that cfPWV in the 75th percentile or higher was associated with increased risk of MCI and dementia prevalence among Whites only, while weaker associations were seen among Blacks (Meyer et al. 2017). Notably, in the recent study of Nilsson and collaborators where no significant association between cfPWV and prevalent or incident dementia was reported (cross-sectional, 4.6 years follow-up) (Nilsson et al. 2017), the authors bring the interesting discussion of the dissociation between the vast evidence supporting a role for arterial stiffness as a risk factor for cognitive impairment, and the weaker link seen with dementia. Since it is now well established that dementia has a decade-long incubation phase before symptoms manifest clinically (Dubois et al. 2016), studies may be underpowered to detect differences (low number of dementia cases compared to cases with cognitive impairment) or they may require longer follow-up periods than 5–10 years as done in the discussed literature. Therefore, although the association between arterial stiffness and cognitive impairment is strongly supported, future studies are still needed to better understand the impact of arterial stiffness as a risk factor for dementia. Exciting findings that should motivate further research are reports of an association between PWV and brain Ab burden (Hughes et al. 2013, 2014), one of the main pathological hallmarks of AD; the most common form of dementia in the elderly.

Effects of arterial stiffness on brain function: insights from animal models

As reviewed above, the relation between systemic arterial stiffness and cognitive impairment is well recognized in the epidemiological literature. However, the difficulty with human studies is that although an association may be identified, a direct cause-and-effect relationship cannot be firmly established. In addition, in humans, arterial stiffness presents itself along with other potential factors that could affect the brain such as ageing, hypertension and other cardiovascular risk factors. In that sense, animal models become a crucial tool to answer simple, yet very significant questions such as: (i) Is arterial stiffness – as an isolated parameter – sufficient to cause brain dysfunction and cognitive impairment? (ii) How does arterial stiffness affect the brain and render it more vulnerable to cognitive loss?

Animal models of arterial stiffness can be grouped into two categories: models where vascular stiffness is induced by genetic, chemical or surgical approaches; and those where stiffness is secondary to other conditions, such as ageing, atherosclerosis or hypertension. However, in most of these models, the different interventions applied to achieve vascular stiffness could themselves affect the brain independently of stiffness. For example, the ligation of arteries to increase pulse pressure; or the replacement of the aorta by a stiff tube end up by decreasing cerebral blood flow during the surgical procedure, which could itself lead to brain dysfunction (Atkinson 2007). Similarly, in the models of hypervitaminosis D plus nicotine or warfarin plus vitamin K, which achieve stiffness by arterial calcification, stiffness is accompanied by hypertension, making it difficult to dissect the contribution of each factor (Atkinson 2007). Besides hypertension, the substances used to achieve calcification could also have a direct effect on the brain. Therefore, there has been a need to develop newer models of arterial stiffness that could be used to study the specific effects of this vascular parameter on the brain.

One such example is the model described by Sadekova and colleagues, which achieves arterial stiffness by inducing carotid calcification with the topical application of calcium chloride on the adventitial region of the carotid (Sadekova et al. 2013). In this procedure, the right common carotid artery is isolated by placing a small piece of sterile parafilm underneath and a sterile compress (5 mm 9 5 mm) soaked in 0.3 M calcium chloride is placed directly on the carotid artery for 20 min. Attention

is made not to damage the vagus nerve during carotid isolation. Control mice undergo the same surgical procedure, except that they receive a compress soaked in sterile saline. In C57BL6 mice aged 10-12 weeks at the time of the surgery, the application of calcium chloride led to the development of calcium deposits on the carotid artery, a thickening of the intima-media layer with increased deposition of collagen, elastin fragmentation and a localized infiltration of macrophages in the calcified carotid 2 weeks after the surgery (Sadekova et al. 2013). At this time point, these changes were further accompanied by a decrease in carotid compliance and distensibility with an increased beta index (Sadekova et al. 2013), indicating that this model exhibits the main pathological hallmarks of arterial stiffness. Interestingly, the b-index of murine calcified carotids was comparable to that of a healthy 70-year-old human (Jurasic et al. 2009). The novelty of this model with respect to previous ones is that mice with carotid stiffness do not exhibit a decrease in carotid vessel radius (Sadekova et al. 2013), differentiating it from models of hypoperfusion or atherosclerosis. There is also no increase in systolic blood pressure (Sadekova et al. 2013), even after 3 weeks post-calcification, further reinforcing its specificity for arterial stiffness.

Interestingly, 2 weeks after carotid calcification, mice exhibit an increase in the pulsatility of medium-sized (< 95 μ m) and large (> 95 μ m) cerebral arteries, measured as blood flow acceleration at each heart beat via optical coherence tomography (Sadekova et al. 2013). It is well known that endothelial cells are one of the most vulnerable cell populations to the effects of increased pulsatile flow; which respond by increasing the production of free radicals from NADPH oxidase activation (Silacci et al. 2001; Fang et al. 2002). Indeed, mice subjected to carotid calcification develop increased oxidative stress and neurodegeneration in the hippocampus (Sadekova et al. 2013).

More recent studies showed that carotid stiffness is sufficient to lead to cerebral gliosis in this brain region and that oxidative stress is a key initiator of this process (Sadekova et al. 2017). Although it remains to be demonstrated in this model, one way oxidative stress may lead to gliosis is through the activation of pattern recognition receptors (PRRs) such as Toll-like (TLRs) and NOD-like receptors, which are present in microglia, and whose associated signalling pathways lead to the up-regulation of pro-inflammatory responses (Block et al. 2007; Gill et al. 2010; Bajramovic 2011). Indeed, in this model of sterile inflammation, PRR pathways that signal through NF κ B are likely the most susceptible to be involved in pulsatility induced reactive oxygen species (ROS)-dependent

effects. It is well established that PRRs recognize non-infectious material that can cause tissue damage, as well as endogenous molecules that are released during cellular injury. Such non-infectious material, including ROS, may have similar functions as pathogen-associated molecular patterns. There are also indications that TLRs could be involved in end-organ damage accompanying the vascular damages related to arterial stiffness. First, polymorphisms in the genes encoding TLRs have implicated a causal link between TLR signalling and cardiovascular pathologies such as atherosclerosis and pre-eclampsia (den Dekker et al. 2010). Second, women with pre-eclampsia have increased expression of TLR2 and TLR4 mRNA and protein (Xie et al. 2010). Third, TLR2 and TLR4 inhibition or deletion improves health outcomes in stroke and atherosclerosis (Brea et al. 2011; Ding et al. 2012). Fourth, TLR2 and TLR4 can be activated by xanthine oxidase- or NADPH oxidase-dependent superoxide production (Lorne et al. 2010). Finally, accumulating evidence support the hypothesis that TLRs play a major role in brain injury, and are involved in neurodegenerative disorders such as cerebral ischemia, Alzheimer's disease and multiple sclerosis (Okun et al. 2009). Thus, the involvement of PRR in the cerebral damages induced by arterial stiffness is an interesting open question.

What could be the link between increased pulsatile flow, carotid stiffness and cognitive decline? To better understand this association, we examined the cognitive abilities of mice with arterial stiffness at different time points. In preliminary studies, we have found significant deficits in spatial working memory as tested with the Morris Water maze task, 3 weeks after carotid calcification (Iulita et al. 2017). Interestingly, before cognitive deficits were present there was already a significant reduction in resting cerebral blood flow in several brain regions (entorhinal cortex, hippocampus, thalamus) as well as cerebrovascular responses to neuronal activity (neurovascular coupling) and to endothelial-dependent dilators (Iulita et al. 2017). In line with the endothelial dysfunction, there was evidence of blood-brain barrier compromise, as revealed by an increase in the concentration of sodium fluorescein measured in dissected hippocampi of mice with calcified carotids (Iulita et al. 2017). These data suggest that arterial stiffness, as a single risk factor, is sufficient to impair cognition and cerebrovascular functions.

The findings in the rodent model are in agreement with two reports in humans from the AGES-Reykjavik study; the first one indicating that the association between high artery stiffness (measured

by cfPWV) and low memory function (assessed with the California Verbal Learning test) is mediated by cerebrovascular damage in old subjects (Cooper et al. 2016); and the second one showing that increased cfPWV and carotid pulsatility were associated with an increased risk of silent subcortical infarcts, reduced grey and white matter volume and poorer cognitive performance (Mitchell et al. 2011). Furthermore in parallel with the animal studies, Wallace and colleagues reported the presence of endothelial dysfunction in a cohort of elderly individuals with arterial stiffness even in the absence of isolated systolic hypertension (Wallace et al. 2007).

Integrating all findings, we can draw the hypothesis that increased arterial stiffness and the subsequent excessive pulsatility, through mechanisms involving oxidative stress and inflammation, affect the brain microcirculation and lead to BBB disruption. With a compromised cerebral perfusion, the delivery of nutrients and the clearance of toxic products is disrupted, leading to neurodegeneration and cognitive dysfunction. The schematic in Figure 1 summarizes the mechanisms by which arterial stiffness leads to cognitive impairment and brain dysfunction.

Although animal research has clarified several aspects of the impact of arterial stiffness on brain health, relevant questions remain. For example, is pulsatile stress the main or only culprit unleashing the oxidative-inflammatory cascade that leads to endothelial dysfunction, BBB damage and cognitive deficits? Evidence that pulsatility is a key contributor to oxidative stress (Silacci et al. 2001; Hsiai et al. 2007; Thacher et al. 2010; Yin et al. 2010) and that increased venular blood flow pressure is associated to BBB disruption (Mayhan et al. 1986, 1987) support the association. Second, are there other key sources of ROS besides NADPH oxidase activated by arterial stiffness? In this regard, does systemic antioxidant treatment prevent the cognitive deficits caused by arterial stiffness? Last but not least, what is the impact of peripheral artery stiffness on the distensibility or morphology of cerebral arteries or arterioles? Does stiffness continue into the brain? The last question has been partially answered in a mouse model of atherosclerosis where cerebral blood vessels were found to be more compliant despite the presence of increased carotid stiffness (Baraghis et al. 2011; Bolduc et al. 2012). Although arterial stiffness is increased in this model, confounding factors such as narrowing of carotid lumen or increased peripheral inflammation may explain this compensatory effect. In humans, two recent studies in healthy volunteers described non-invasive imaging methods

to study cerebral artery compliance (Warnert et al. 2015, 2016), a finding of great promise to elucidate the contribution of systemic stiffness in large arteries on the stiffness of cerebral arteries.

PHARMACOLOGICAL APPROACHES TO TREAT ARTERIAL STIFFNESS: CHALLENGES AND POSSIBILITIES

Supporting human clinical studies, the results on animal models described above strengthen the premise that arterial stiffness represents a true risk for cognitive decline, independent of other comorbidities. Therefore, treatments that correct or diminish arterial stiffness should offer new therapeutic paradigms to protect the brain, particularly in populations where stiffness is prominent and frequent.

Various strategies have been proposed to modulate arterial stiffening, including blood pressure-lowering drugs, as well as alternative approaches targeting inflammation, cholesterol production, endothelin inhibition and AGEs. Given that several drug candidates have been studied in animal studies, in this section we will focus on the compounds that have shown a promising response in humans. For a more extensive overview of pharmacological strategies the reader is referred to other reviews (Boutouyrie et al. 2011; Janic et al. 2014).

Blood pressure-lowering drugs

Anti-hypertensive medications consist of a heterogeneous group of drugs that lower blood pressure. Given their different mechanisms of action, their effect on arterial stiffness is variable. A meta-analysis of 23 trials, including 1645 patients (age range 33-69 years) with diverse pathological conditions (hypertension, diabetes, renal and coronary artery disease), reported a positive effect of treatment with angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors in reducing artery stiffness (measured by PWV) and arterial wave reflections (assessed by AIx) (Shahin et al. 2012). For the latter, ACE inhibitors proved to be stronger than other anti-hypertensives. Interestingly, combination therapy with enalapril (ACE inhibitor) and candesartan, an angiotensin receptor blocker (ARB), had a stronger effect in reducing arterial stiffness (measured by PWV) than each of them alone in patients with chronic kidney disease, a condition where stiffness is prominent (Frimodt-Moller et al. 2012). The

Observational Study on Cognitive function And SBP Reduction (OSCAR) study further indicated an additional benefit of anti-hypertensive treatment with an ARB as a positive effect on cognitive function. In a population with isolated systolic hypertension, 6-month eprosartan treatment diminished blood pressure as well as pulse pressure leading to a small but significant improvement in cognitive scores (assessed with the MMSE) with respect to baseline measures (Radaideh et al. 2011). The protective effect of antihypertensives in preventing cognitive decline remains a matter of debate; for a recent discussion on this topic the reader is referred to a recent review (Lulita and Girouard 2017).

Calcium channel blockers (CCBs) are another class of antihypertensives with arterial stiffness-lowering properties. This was revealed in the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study, which compared the effects of combination therapy with amlodipine (CCB) and perindopril (ACE inhibitor) versus atenolol (beta-blocker) and thiazide (diuretic), in 2073 hypertensive patients followed during 4 years (Williams et al. 2006). What is interesting about this study is that although both regimens lowered brachial pulse pressure equally, the combination of the CCB with the ACE inhibitor had a stronger lowering effect on central pulse pressure measured by applanation tonometry, as well as on the augmentation index. A similar outcome was observed in the REASON study, which compared combination therapy with a low dose ACE inhibitor and a diuretic (perindopril + indapamide) to conventional beta-blocker treatment (atenolol). In a subgroup of 181 patients analysed at baseline and after 1-year follow-up, the ACE inhibitor/diuretic combination had a stronger effect in reducing pulse pressure as well as carotid and aortic augmentation indexes, compared to atenolol treatment (London et al. 2004).

In summary, different classes of anti-hypertensive medications exhibit different de-stiffening properties. An important point to consider is that, although certain classes of blood pressure-lowering drugs reduce stiffness, they may not normalize it. For example, in a population of hypertensive subjects receiving medication for hypertension (drug classes not specified), the annual rates of arterial stiffness (measured by change in cfPWV over a period of 6 years) were still higher in treated hypertensives compared to the normotensive group, regardless of age bracket (< 50 years or > 50 years) (Benetos et al. 2002). In addition, although blood pressure-lowering drugs reduce PWV or AIx, it must be acknowledged that most anti-hypertensives act by decreasing peripheral resistance rather than by reversing the structural damages that lead to artery stiffening. Therefore, alternative targets

or approaches to reduce stiffness would be of interest. In this regard, the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) represents an innovative paradigm to test the influence of blood pressure lowering endpoints, rather than drug classes itself, on arterial stiffness. SPRINT aims to compare the efficacy of an intensive bloodpressure lowering threshold (SBP < 120 mmHg) versus the standard (SBP < 140 mmHg) on cardiovascular risk, dementia incidence and cognitive decline (Perkovic and Rodgers 2015). A SPRINT substudy evaluating PWV will permit to assess the effects of vascular stiffness on cardiovascular and cognitive outcomes in relation to blood pressure thresholds (Supiano 2017).

Anti-TNF therapy

A role for systemic inflammation in the pathogenesis of arterial stiffness has been proposed from correlation studies in human populations (Mattace-Raso et al. 2004; Mahmud and Feely 2005; McEniery et al. 2010), and recently reviewed (Park and Lakatta 2012). Pro-inflammatory cytokines, such as tumour necrosis factor- α (TNF- α), are elevated in subjects with resistant hypertension and arterial stiffness, compared to normotensive patients (Barbaro et al. 2015). In this scenario, is anti-inflammatory treatment recommended? Small-scale interventional studies support the use of antibodies against TNF- α to diminish arterial stiffness. In a group of nine patients with established rheumatoid arthritis, anti-TNF therapy reduced aortic (but not brachial) PWV measured longitudinally, bringing it to levels comparable to that of a control group that was matched by age and gender (Maki-Petaja et al. 2006). Supporting this effect, TNF blockade improved aortic PWV and lowered carotid intima-media thickness in patients with rheumatoid and psoriatic arthritis (Angel et al. 2012). In both studies, although anti-TNF therapy significantly lowered aortic PWV, it did not have an effect on other outcome measures, such as Alx. A lack of Alx reduction by TNF therapy (Van Doornum et al. 2005; Pieringer et al. 2010) or even of aortic PWV (Capkin et al. 2012) seen by other studies, brought into question the benefits of this approach for correcting arterial stiffness in rheumatoid arthritis patients (Mathieu et al. 2013). However, two recent meta-analyses conclude in favour of anti-TNF therapy by showing that most studies show a positive effect on PWV, which is a more direct measure of stiffness than Alx (Dulai et al. 2012; Vlachopoulos et al. 2017).

Interestingly, besides chronic inflammatory conditions, (acute) TNF- α inhibition had a positive effect on carotid artery compliance in post-menopausal women with increased stiffness (assessed by high-resolution ultrasound imaging) (Moreau et al. 2013). However, it should be noted that this effect was only evident in a group of post-menopausal women who were not being treated with estradiol. In those who received hormonal treatment, estradiol increased arterial compliance but there was not a superior effect with the addition of the TNF antagonist. Also, although TNF treatment improved carotid compliance it was not able to normalize it to the level of pre-menopausal women. Taken together, these findings indicate that the timing and type of patient populations may be important factors to consider when administering this type of anti-inflammatory therapy to control vascular stiffness.

Statins

Statins are well known for their ample cardiovascular protective effects (Prinz and Endres 2009; Taylor et al. 2013). They work as competitive inhibitors of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase, the first and key rate-limiting enzyme in cholesterol biosynthesis. The effect of statins on correcting arterial stiffness is debated and deserves further attention. In a systematic review, Rizos and colleagues summarized the results of nine randomized trials (conducted between 2001 and 2009) assessing the effect of statin therapy on arterial stiffness, specifically measured by PWV (central or peripheral) (Rizos et al. 2010). The most commonly used statin was fluvastatin (4 out of 9 trials) and the patient populations had received statin medication for hyperlipidemia (with or without hypertension), diabetes or rheumatoid arthritis. These studies were of short duration (most of them <1 year) and with small sample sizes (minimum 20 subjects, maximum 85). This systematic review showed that a positive effect of statin therapy was seen in most studies that assessed arterial stiffness by peripheral PWV; however, when arterial stiffness was measured centrally, then a significant 'de-stiffening' effect was only seen in half of the studies. Specifically, statins had a positive arterial stiffness-lowering effect in some cohorts of hyperlipidemic patients but not in others, they also diminished central PWV in patients with rheumatoid arthritis but not in those with hyperlipidemia and hypertension.

These differences highlight the need to standardize the methods used for arterial stiffness assessment across research studies, and further reinforce the concept that a choice of statin therapy may have beneficial effects in reducing arterial stiffness in a certain group of patients and not in others.

In addition, the neuroprotective effect of statins is also debated, with observational studies supporting a positive effect of statin use on reducing the risk of cognitive decline and dementia and inconclusive results in randomized trials (Power et al. 2015). These discrepancies have been in part attributed to the fact that most randomized trials were conducted in elderly individuals and were of short duration, suggesting that the effects of statins may be stronger when administered early. Another issue has been the different lipophilic properties of different statin categories, which could impact on their capacity to cross the BBB. With an in vitro assay, Sierra and colleagues showed that the potential BBB permeability was higher for simvastatin, fluvastatin and cerivastatin, while atorvastatin, rosuvastatin and pravastatin scarcely penetrated by passive diffusion (Sierra et al. 2010). Therefore, besides selecting the appropriate patient populations and relevant standardized measures to assess arterial stiffness, future trials should also consider the capacity of different statin classes to reach the brain and thus to confer neuroprotection.

Endothelin-A receptor antagonists

Endothelin-1 is a potent vasoconstrictor produced by the vascular endothelium. Its actions are mediated through the endothelin-A receptor and include the regulation of vascular tone (Haynes and Webb 1993). When overexpressed, endothelin-1 can lead to hypertension, vascular inflammation and fibrosis (Dhaun et al. 2008). In hypertensive patients, plasma endothelin-1 levels correlate with decreased large artery elasticity and increased pulse pressure (Ergul et al. 2006), supporting a rationale for the use of endothelin-1 antagonists to decrease arterial stiffness.

A small, randomized trial with 27 chronic kidney disease patients examined the effect of sitaxsentan, a selective endothelin-A receptor antagonist on PWV and central Alx measured at baseline and after 6 weeks of treatment. Compared to placebo, sitaxsentan led to a reduction in both arterial stiffness parameters with respect to baseline measures (Dhaun et al. 2011). In a subsequent study, sitaxsentan treatment promoted a nocturnal dip in aortic PWV (measured over 24 h); a change that is seen in normal, healthy individuals and that is blunted in kidney disease patients (Dhaun et al. 2014). Although promising, future studies are needed to evaluate whether endothelin-A receptor antagonists could be used in other patient populations. It should also be noted that, the patients followed in these studies were being treated with ACE inhibitors and/or ARBs for proteinuria (drugs

which have an effect on stiffness) so it remains to be answered whether antagonism of endothelin-1 alone is sufficient to decrease stiffness or whether combination therapy is needed. In addition, sitaxsentan is no longer on the market due to concerns on liver toxicity.

AGE cross-link breakers

The cross-linking of collagen due to AGE formation could be targeted with a cross-link breaker drug known as alagebrium (ALT 711). In patients with vascular stiffening and medicated hypertension (aged 50 + years), chronic treatment with ALT 711 led to a reduction in cfPWV and to an increase in large artery compliance, assessed by Doppler ultrasound, after 56 days of treatment (Kass et al. 2001). In contrast, a recent study did not show any beneficial effect of 1-year alagebrium treatment on central PWV in healthy older subjects (mean age 70 years) with no history of cardiovascular diseases (Oudegeest-Sander et al. 2013). These discrepancies could be explained by the fact that participants of the first study were also receiving ACE inhibitors or ARB for hypertension treatment, which could have acted synergistically with alagebrium to produce a notable effect; or alternatively, that patients with high arterial stiffness are more responsive to treatment than 'healthier' ones. Another possibility is that healthy older subjects may present arterial stiffness that developed with low levels of AGEs in contrast to those with cardiovascular diseases, being less responsive to this type of treatment.

Challenges to address

As reviewed above, several approaches are available to treat arterial stiffness. However, for a true translation of these findings to real-life patient care some challenges remain to be addressed. First, in contrast to blood pressure monitoring, large artery stiffness is not typically measured in the routine clinical practice; hence, relevant data on prevalence and incidence of stiffness according to age groups, gender or ethnicity remains scarce, as so is data on the use of arterial stiffness measures for risk assessment. Second, the lack of a defined standardized threshold (or risk scale) associating arterial stiffness to adverse end-organ outcomes, including brain dysfunction, makes it difficult to identify which patients should be treated. In the example of hypertension, the eighth joint national committee (JNC-8) guidelines recommend to initiate anti-hypertensive treatment if blood pressure is

>150/90 mmHg in healthy adults younger than 80 years (James et al. 2014). Similar arterial stiffness reference standards will be needed in order to classify patients with different degrees of stiffness and to identify those in need of treatment to prevent end-organ damage. In this respect, the efforts of the 'Reference Values for Arterial Stiffness Collaboration' should be highlighted. This group gathered data from 13 centres across eight European countries (including over 16,000 participants) with the goal of providing normal and reference values of PWV measures across age groups and blood pressure categories (Reference Values for Arterial Stiffness 2010). Third, the use of different methods to assess arterial stiffness adds a confounding element to compare different studies. This could be overcome by standardizing the approach for stiffness detection to be used in all clinical settings. A recent statement from the American Heart Association provides well-delineated recommendations for the assessment of arterial stiffness and interpretation of stiffness measures for clinical use or research (Townsend et al. 2015). Lastly, most intervention studies or randomized trials testing drugs to diminish stiffness have not examined an effect on cognition or dementia as primary or secondary endpoints. Therefore, future trials assessing the effect of 'de-stiffening' approaches on protection or improvement of cognitive function are warranted.

In closing, the vast epidemiological literature, and the recent results emerging from experimental models support the concept that arterial stiffness is not a simple confounding factor for brain dysfunction, but a true risk. It is interesting that in the past decade, a consensus article arising from the 6th International Workshop on the Structure and Function of the Vascular System, highlighted the importance of translating to the clinic the assessment of central hemodynamic measures and arterial stiffness as biomarkers of end-organ damage: 'Definition of terms such as central and peripheral BP, arterial stiffness, wave reflections, and systolic BP and PP amplification should be readily available to both clinicians and researchers and introduced in the guidelines on hypertension and cardiovascular risk' (Agabiti-Rosei et al. 2007). Despite the strong links between cardiovascular mortality and hypertension, it took many years for blood pressure monitoring to be considered a public health necessity. Perhaps as additional evidence becomes available, we can envision a future where therapeutic correction of high artery stiffness will also be a priority for protecting the heart and the brain.

ACKNOWLEDGEMENTS AND CONFLICT OF INTEREST DISCLOSURE

M. Florencia Iulita would like to acknowledge support from the Herbert H. Jasper Postdoctoral Research Fellowship in Neurosciences (2016–2017) granted by the *Groupe de Recherche sur le Système Nerveux Central* (GRSNC), Université de Montréal, and from a Bourse Postdoctorale from the Fonds de recherche du Québec – Santé (FRQS). Adrián Noriega de la Colina would like to acknowledge the support of a Doctoral Scholarship from the Société Québécoise d’Hypertension Artérielle (SQHA). Hélène Girouard would like to acknowledge support from a new investigator award from the Fonds de Recherche du Québec – Santé (FRSQ) and from the Heart and Stroke Foundation of Canada (HSFC) as well as support from the Canadian Consortium on Neurodegeneration in Aging (CCNA). The authors have no conflicts of interest to disclose.

REFERENCES

- Agabiti-Rosei E., Mancia G., O’Rourke M. F. et al. (2007) Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: a consensus document. *Hypertension* 50, 154–160.
- Angel K., Provan S. A., Fagerhol M. K., Mowinckel P., Kvien T. K. and Atar D. (2012) Effect of 1-year anti-TNF- α therapy on aortic stiffness, carotid atherosclerosis, and calprotectin in inflammatory arthropathies: a controlled study. *Am. J. Hypertens.* 25, 644–650.
- Atkinson J. (2007) *Animal Models of Arterial Stiffness: Atherosclerosis Large Arteries and Cardiovascular Risk*, Karger, New York, NY.
- Bajramovic J. J. (2011) Regulation of innate immune responses in the central nervous system. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 10, 4–24.
- Baraghis E., Bolduc V., Lefebvre J., Srinivasan V. J., Boudoux C., Thorin E. and Lesage F. (2011) Measurement of cerebral microvascular compliance in a model of atherosclerosis with optical coherence tomography. *Biomed. Opt. Express* 2, 3079–3093.
- Barbaro N. R., Fontana V., Modolo R., De Faria A. P., Sabbatini A. R., Fonseca F. H., Anhe G. F. and Moreno H. (2015) Increased arterial stiffness in resistant hypertension is associated with inflammatory biomarkers. *Blood Press.* 24, 7–13.
- Baumbach G. L. and Hajdu M. A. (1993) Mechanics and composition of cerebral arterioles in renal and spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 21, 816–826.
- Baumbach G. L. and Heistad D. D. (1989) Remodeling of cerebral arterioles in chronic hypertension. *Hypertension* 13, 968–972.
- Beltran A., McVeigh G., Morgan D., Glasser S. P., Neutel J. M., Weber M., Finkelstein S. M. and Cohn J. N. (2001) Arterial compliance abnormalities in isolated systolic hypertension. *Am. J. Hypertens.* 14, 1007–1011.

- Benetos A., Adamopoulos C., Bureau J. M. et al. (2002) Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6-year period. *Circulation* 105, 1202–1207.
- Benetos A., Watfa G., Hanon O. et al. (2012) Pulse wave velocity is associated with 1-year cognitive decline in the elderly older than 80 years: the PARTAGE study. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 13, 239–243.
- Ben-Shlomo Y., Spears M., Boustred C. et al. (2014) Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J. Am. Coll. Cardiol.* 63, 636–646.
- Block M. L., Zecca L. and Hong J. S. (2007) Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms. *Nat. Rev. Neurosci.* 8, 57–69.
- Bolduc V., Baraghis E., Duquette N., Thorin-Trescases N., Lambert J., Lesage F. and Thorin E. (2012) Catechin prevents severe dyslipidemia-associated changes in wall biomechanics of cerebral arteries in LDLr^{-/-}:hApoB^{+/+} mice and improves cerebral blood flow. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 302, H1330–H1339.
- Boutouyrie P., Lacolley P., Briet M., Regnault V., Stanton A., Laurent S. and Mahmud A. (2011) Pharmacological modulation of arterial stiffness. *Drugs* 71, 1689–1701.
- Brea D., Blanco M., Ramos-Cabrera P., Moldes O., Arias S., Pérez-Mato M., Leira R., Sobrino T. and Castillo J. (2011) Toll-like receptors 2 and 4 in ischemic stroke: outcome and therapeutic values. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 31, 1424–1431.
- Capkin E., Karkucak M., Kiris A., Durmus I., Karaman K., Karaca A., Tosun M. and Ayar A. (2012) Anti-TNF-alpha therapy may not improve arterial stiffness in patients with AS: a 24-week follow-up. *Rheumatology (Oxford)* 51, 910–914.
- Cecelja M. and Chowienczyk P. (2012) Role of Arterial Stiffness in Cardiovascular Disease, pp. 1. *JRSM, Cardiovasc Dis.* Cipolla M. J. (2009). Control of cerebral blood flow in the cerebral circulation. *Life Sciences (Morgan & Claypool)*, 27–32.
- Cooper L. L., Woodard T., Sigurdsson S. et al. (2016) Cerebrovascular damage mediates relations between aortic stiffness and memory. *Hypertension* 67, 176–182.
- Cote A. T., Phillips A. A., Harris K. C., Sandor G. G., Panagiotopoulos C. and Devlin A. M. (2015) Obesity and arterial stiffness in children: systematic review and meta-analysis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 35, 1038–1044.
- Davis N. R. and Anwar R. A. (1970) On the mechanism of formation of desmosine and isodesmosine cross-links of elastin. *J. Am. Chem. Soc.* 92, 3778–3782.
- den Dekker W. K., Cheng C., Pasterkamp G. and Duckers H. J. (2010) Toll like receptor 4 in atherosclerosis and plaque destabilization. *Atherosclerosis* 209, 314–320.
- Dernellis J. and Panaretou M. (2005) Aortic stiffness is an independent predictor of progression to hypertension in nonhypertensive subjects. *Hypertension* 45, 426–431.
- Dhaun N., Goddard J., Kohan D. E., Pollock D. M., Schiffrin E. L. and Webb D. J. (2008) Role of endothelin-1 in clinical hypertension: 20 years on. *Hypertension* 52, 452–459.
- Dhaun N., MacIntyre I. M., Kerr D., Melville V., Johnston N. R., Haughie S., Goddard J. and Webb D. J. (2011) Selective endothelin-A receptor antagonism reduces proteinuria, blood pressure, and arterial stiffness in chronic proteinuric kidney disease. *Hypertension* 57, 772–779.

- Dhaun N., Moorhouse R., MacIntyre I. M. et al. (2014) Diurnal variation in blood pressure and arterial stiffness in chronic kidney disease: the role of endothelin-1. *Hypertension* 64, 296–304.
- Ding Y., Subramanian S., Montes V. N. et al. (2012) Toll-like receptor 4 deficiency decreases atherosclerosis but does not protect against inflammation in obese low-density lipoprotein receptor-deficient mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 32, 1596–1604.
- Drager L. F., Bortolotto L. A., Figueiredo A. C., Silva B. C., Krieger E. M. and Lorenzi-Filho G. (2007) Obstructive sleep apnea, hypertension, and their interaction on arterial stiffness and heart remodeling. *Chest* 131, 1379–1386.
- Dubois B., Hampel H., Feldman H. H. et al. (2016) Preclinical Alzheimer's disease: definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's Dem.* 12, 292–323.
- Dulai R., Perry M., Twycross-Lewis R., Morrissey D., Atzeni F. and Greenwald S. (2012) The effect of tumor necrosis factor-alpha antagonists on arterial stiffness in rheumatoid arthritis: a literature review. *Semin. Arthritis Rheum.* 42, 1–8.
- Elias M. F., Robbins M. A., Budge M. M., Abhayaratna W. P., Dore G. A. and Elias P. K. (2009) Arterial pulse wave velocity and cognition with advancing age. *Hypertension* 53, 668–673.
- Ergul A., Jupin D., Johnson M. H. and Prisant L. M. (2006) Elevated endothelin-1 levels are associated with decreased arterial elasticity in hypertensive patients. *J. Clin. Hypertens (Greenwich)* 8, 549–554.
- Fan F., Galvin A., Fang L., White D. A., Moore X. L., Sparrow M., Cicuttini F. and Dart A. M. (2014) Comparison of inflammation, arterial stiffness and traditional cardiovascular risk factors between rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease. *J. Inflamm. (Lond.)* 11, 29.
- Fang Y. Z., Yang S. and Wu G. (2002) Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition* 18, 872–879.
- Folstein M. F., Folstein S. E. and McHugh P. R. (1975) "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 12, 189–198.
- Franklin S. S. (2006) Hypertension in older people: part 1. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 8, 444–449.
- Franklin S. S., Gustin W. T., Wong N. D., Larson M. G., Weber M. A., Kannel W. B. and Levy D. (1997) Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation*, 96, 308–315.
- Franklin S. S., Khan S. A., Wong N. D., Larson M. G. and Levy D. (1999) Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart Disease? The Framingham heart study. *Circulation* 100, 354–360.
- Frimodt-Moller M., Kamper A. L., Strandgaard S., Kreiner S. and Nielsen A. H. (2012) Beneficial effects on arterial stiffness and pulse-wave reflection of combined enalapril and candesartan in chronic kidney disease—a randomized trial. *PLoS ONE* 7, e41757.
- Fujiwara Y., Chaves P. H., Takahashi R., Amano H., Yoshida H., Kumagai S., Fujita K., Wang D. G. and Shinkai S. (2005) Arterial pulse wave velocity as a marker of poor cognitive function in an elderly community-dwelling population. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 60, 607–612.
- Fukuhara M., Matsumura K., Ansai T. et al. (2006) Prediction of cognitive function by arterial stiffness in the very elderly. *Circ. J.* 70, 756–761.
- Gamble G., Zorn J., Sanders G., MacMahon S. and Sharpe N. (1994) Estimation of arterial stiffness, compliance, and distensibility from M-mode ultrasound measurements of the common carotid artery. *Stroke* 25, 11–16.

- Gill R., Tsung A. and Billiar T. (2010) Linking oxidative stress to inflammation: toll-like receptors. *Free Radic. Biol. Med.* 48, 1121–1132.
- Hajdu M. A., Heistad D. D., Siems J. E. and Baumbach G. L. (1990) Effects of aging on mechanics and composition of cerebral arterioles in rats. *Circ. Res.* 66, 1747–1754.
- Hajjar L., Goldstein F. C., Martin G. S. and Quyyumi A. A. (2016) Roles of arterial stiffness and blood pressure in hypertension associated cognitive decline in healthy adults. *Hypertension* 67, 171–175.
- Hanon O., Haulon S., Lenoir H., Seux M. L., Rigaud A. S., Safar M., Girerd X. and Forette F. (2005) Relationship between arterial stiffness and cognitive function in elderly subjects with complaints of memory loss. *Stroke* 36, 2193–2197.
- Hassler O. (1961) The adventitia of the cerebral arteries. Differences between new-borns and adults. *Confin. Neurol.* 21, 473–477.
- Haynes W. G. and Webb D. J. (1993) The endothelin family of peptides: local hormones with diverse roles in health and disease? *Clin. Sci. (Lond.)* 84, 485–500.
- Heistad D. D., Mayhan W. G., Coyle P. and Baumbach G. L. (1990) Impaired dilatation of cerebral arterioles in chronic hypertension. *Blood Vessels* 27, 258–262.
- Hirasada K., Niimura H., Kubozono T. et al. (2012) Values of cardio ankle vascular index (CAVI) between Amami islands and Kagoshima mainland among health checkup examinees. *J. Atheroscler. Thromb.* 19, 69–80.
- Hodis S. and Zamir M. (2009) Mechanical events within the arterial wall: the dynamic context for elastin fatigue. *J. Biomech.* 42, 1010–1016.
- Hsiai T. K., Hwang J., Barr M. L., Correa A., Hamilton R., Alavi M., Rouhanizadeh M., Cadenas E. and Hazen S. L. (2007) Hemodynamics influences vascular peroxynitrite formation: Implication for low-density lipoprotein apo-B-100 nitration. *Free Radic. Biol. Med.* 42, 519–529.
- Hughes T. M., Kuller L. H., Barinas-Mitchell E. J. et al. (2013) Pulse wave velocity is associated with beta-amyloid deposition in the brains of very elderly adults. *Neurology* 81, 1711–1718.
- Hughes T. M., Kuller L. H., Barinas-Mitchell E. J. et al. (2014) Arterial stiffness and beta-amyloid progression in nondemented elderly adults. *JAMA Neurol.* 71, 562–568.
- Hughes T. M., Craft S. and Lopez O. L. (2015) Review of ‘the potential role of arterial stiffness in the pathogenesis of Alzheimer’s disease’. *Neurodegener. Dis. Manag.* 5, 121–135.
- Intengan H. D. and Schiffrin E. L. (2001) Vascular remodeling in hypertension: roles of apoptosis, inflammation, and fibrosis. *Hypertension* 38, 581–587.
- Iulita M. F. and Girouard H. (2017) Treating hypertension to prevent cognitive decline and dementia: re-opening the debate. *Adv. Exp. Med. Biol.* 956, 447–473.
- Iulita M. F., Muhire G., Vallerand D., Youwakim J., Patry F. R., Gratuze M., Planel E., Ferland G. and Girouard H. (2017) Arterial stiffness due to carotid calcification disrupts cerebral blood flow regulation before cognitive deficits manifest. 28th International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and Function, Berlin, Germany (PS04-088).
- James P. A., Oparil S., Carter B. L. et al. (2014) 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*, 311, 507–520.
- Janic M., Lunder M. and Sabovic M. (2014) Arterial stiffness and cardiovascular therapy. *Biomed. Res. Int.* 2014, 621437.

- John R. and Thomas J. (1972) Chemical compositions of elastins isolated from aortas and pulmonary tissues of humans of different ages. *Biochem. J.* 127, 261–269.
- Jurasic M. J., Josef-Golubic S., Sarac R., Lovrencic-Huzjan A. and Demarin V. (2009) Beta stiffness—setting age standards. *Acta Clin. Croat* 48, 253–258.
- Kaess B. M., Rong J., Larson M. G., Hamburg N. M., Vita J. A., Levy D., Benjamin E. J., Vasan R. S. and Mitchell G. F. (2012) Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. *JAMA*, 308, 875–881.
- Kass D. A., Shapiro E. P., Kawaguchi M., Capriotti A. R., Scuteri A., deGroot R. C. and Lakatta E. G. (2001) Improved arterial compliance by a novel advanced glycation end-product crosslink breaker. *Circulation* 104, 1464–1470.
- Kheradmand M., Niimura H., Kuwabara K. et al. (2013) Association of inflammatory gene polymorphisms and conventional risk factors with arterial stiffness by age. *J. Epidemiol.* 23, 457–465.
- Kim B., Takada K., Oka S. and Misaki T. (2011) Influence of blood pressure on cardio-ankle vascular index (CAVI) examined based on percentage change during general anesthesia. *Hypertens. Res.* 34, 779–783.
- Kroeker E. J. and Wood E. H. (1955) Comparison of simultaneously recorded central and peripheral arterial pressure pulses during rest, exercise and tilted position in man. *Circ. Res.* 3, 623–632.
- Lannoy M., Slove S. and Jacob M. P. (2014) The function of elastic fibers in the arteries: beyond elasticity. *Pathol. Biol. (Paris)* 62, 79–83.
- Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R., Gautier I., Laloux B., Guize L., Ducimetiere P. and Benetos A. (2001) Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 37, 1236–1241.
- Laurent S., Katsahian S., Fassot C., Tropeano A. I., Gautier I., Laloux B. and Boutouyrie P. (2003) Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 34, 1203–1206.
- Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al. (2006) Expert consensus document on arterial stiffness : methodological issues and clinical applications. *Eur. Heart J.* 27, 2588–2605.
- Lee R. M. (1995) Morphology of cerebral arteries. *Pharmacol. Ther.* 66, 149–173.
- Liao D., Arnett D. K., Tyroler H. A., Riley W. A., Chambless L. E., Szklo M. and Heiss G. (1999) Arterial stiffness and the development of hypertension. The ARIC study. *Hypertension* 34, 201–206.
- Liu F. D., Shen X. L., Zhao R. et al. (2016) Pulse pressure as an independent predictor of stroke: a systematic review and a metaanalysis. *Clin. Res. Cardiol.* 105, 677–686.
- Logan J. G., Engler M. B. and Kim H. (2015) Genetic determinants of arterial stiffness. *J. Cardiovasc Transl. Res.* 8, 23–43.
- London G. M., Asmar R. G., O'Rourke M. F., Safar M. E. and Investigators R. P. (2004) Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/ indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol. *J. Am. Coll. Cardiol.* 43, 92–99.
- López-Andres N., Calvier L., Labat C., Fay R., Diez J., Benetos A., Zannad F., Lacolley P. and Rossignol P. (2013) Absence of cardiotrophin 1 is associated with decreased age-dependent arterial stiffness and increased longevity in mice. *Hypertension* 61, 120–129.

- Lorne E., Dupont H. and Abraham E. (2010) Toll-like receptors 2 and 4: initiators of non-septic inflammation in critical care medicine? *Intensive Care Med.* 36, 1826–1835.
- Mahmud A. and Feely J. (2005) Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension. *Hypertension* 46, 1118–1122.
- Maki-Petaja K. M., Hall F. C., Booth A. D. et al. (2006) Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Circulation* 114, 1185–1192.
- Mathieu S., Couderc M., Pereira B. and Soubrier M. (2013) The effects of TNF-alpha inhibitor therapy on arterial stiffness and endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Semin. Arthritis Rheum.* 43, e1–e2.
- Mattace-Raso F. U., van der Cammen T. J., van der Meer I. M., Schalekamp M. A., Asmar R., Hofman A. and Witteman J. C. (2004) C-reactive protein and arterial stiffness in older adults: the Rotterdam Study. *Atherosclerosis* 176, 111–116.
- Mayhan W. G., Faraci F. M. and Heistad D. D. (1986) Disruption of the blood-brain barrier in cerebrum and brain stem during acute hypertension. *Am. J. Physiol.* 251, H1171–H1175.
- Mayhan W. G., Faraci F. M. and Heistad D. D. (1987) Mechanisms of protection of the blood-brain barrier during acute hypertension in chronically hypertensive rats. *Hypertension*, 9, III101–III105.
- McEniery C. M., Spratt M., Munnery M. et al. (2010) An analysis of prospective risk factors for aortic stiffness in men: 20-year follow-up from the Caerphilly prospective study. *Hypertension* 56, 36–43.
- Meyer M. L., Palta P., Tanaka H., Deal J. A., Wright J., Knopman D. S., Griswold M. E., Mosley T. H. and Heiss G. (2017) Association of central arterial stiffness and pressure pulsatility with mild cognitive impairment and dementia: the atherosclerosis risk in communities study-neurocognitive study (ARIC-NCS). *J. Alzheimer's Dis.* 57, 195–204.
- Millasseau S. C., Stewart A. D., Patel S. J., Redwood S. R. and Chowienczyk P. J. (2005) Evaluation of carotid-femoral pulse wave velocity: influence of timing algorithm and heart rate. *Hypertension* 45, 222–226.
- Mitchell G. F. (2014) Arterial stiffness and hypertension: chicken or egg? *Hypertension* 64, 210–214.
- Mitchell G. F., Moya L. A., Braunwald E., Rouleau J. L., Bernstein V., Geltman E. M., Flaker G. C. and Pfeffer M. A. (1997) Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. SAVE investigators. *Survival and Ventricular Enlargement.* *Circulation* 96, 4254–4260.
- Mitchell G. F., Guo C. Y., Benjamin E. J., Larson M. G., Keyes M. J., Vita J. A., Vasan R. S. and Levy D. (2007) Cross-sectional correlates of increased aortic stiffness in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation* 115, 2628–2636.
- Mitchell G. F., vanBuchem M. A., Sigurdsson S. et al. (2011) Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function: the Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik study. *Brain*, 134, 3398–3407.
- Miyashita H. (2012) Clinical assessment of central blood pressure. *Curr. Hypertens. Rev.* 8, 80–90.

Moreau K. L., Deane K. D., Meditz A. L. and Kohrt W. M. (2013) Tumor necrosis factor- α inhibition improves endothelial function and decreases arterial stiffness in estrogen-deficient postmenopausal women. *Atherosclerosis* 230, 390–396.

Najjar S. S., Scuteri A., Shetty V., Wright J. G., Muller D. C., Fleg J. L., Spurgeon H. P., Ferrucci L. and Lakatta E. G. (2008) Pulse wave velocity is an independent predictor of the longitudinal increase in systolic blood pressure and of incident hypertension in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J. Am. Coll. Cardiol.* 51, 1377–1383.

Nakanishi N., Suzuki K., Kawashimo H., Nakamura K. and Tatara K. (1998) Risk factors for the incidence of aortic stiffness by serial aortic pulse wave velocity measurement in middle-aged Japanese men. *Environ. Health Prev. Med.* 3, 168–174.

Nilsson E. D., Elmstahl S., Minthon L., Pihlsgard M., Nilsson P. M., Hansson O. and N€agga K. (2017) No independent association between pulse wave velocity and dementia: a population-based, prospective study. *J Hypertens.* <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000001480>. [Epub ahead of print].

Okada Y., Galbreath M. M., Shibata S., Jarvis S. S., Bivens T. B., Vongpatanasin W., Levine B. D. and Fu Q. (2013) Morning blood pressure surge is associated with arterial stiffness and sympathetic baroreflex sensitivity in hypertensive seniors. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 305, H793–H802.

Okun E., Griffioen K. J., Lathia J. D., Tang S. C., Mattson M. P. and Arumugam T. V. (2009) Toll-like receptors in neurodegeneration. *Brain Res. Rev.* 59, 278–292.

Oudegeest-Sander M. H., Olde Rikkert M. G., Smits P., Thijssen D. H., van Dijk A. P., Levine B. D. and Hopman M. T. (2013) The effect of an advanced glycation end-product crosslink breaker and exercise training on vascular function in older individuals: a randomized factorial design trial. *Exp. Gerontol.* 48, 1509–1517.

Oveisgharan S. and Hachinski V. (2010) Hypertension, executive dysfunction, and progression to dementia: the canadian study of health and aging. *Arch. Neurol.* 67, 187–192.

Palombo C. and Kozakova M. (2016) Arterial stiffness, atherosclerosis and cardiovascular risk: pathophysiologic mechanisms and emerging clinical indications. *Vascul. Pharmacol.* 77, 1–7.

Park S. and Lakatta E. G. (2012) Role of inflammation in the pathogenesis of arterial stiffness. *Yonsei Med. J.* 53, 258–261.

Pase M. P., Herbert A., Grima N. A., Pipingas A. and O'Rourke M. F. (2012) Arterial stiffness as a cause of cognitive decline and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Intern. Med. J.* 42, 808–815.

Pase M. P., Beiser A., Himali J. J., Tsao C., Satizabal C. L., Vasan R. S., Seshadri S. and Mitchell G. F. (2016a) Aortic Stiffness and the Risk of Incident Mild Cognitive Impairment and Dementia. *Stroke* 47, 2256–2261.

Pase M. P., Himali J. J., Mitchell G. F. et al. (2016 b) Association of aortic stiffness with cognition and brain aging in young and middle-aged adults: the framingham third generation cohort study. *Hypertension* 67, 513–519.

Perkovic V. and Rodgers A. (2015) Redefining blood-pressure targets– SPRINT starts the marathon. *N. Engl. J. Med.* 373, 2175–2178.

Pieringer H., Stuby U., Pohanka E. and Biesenbach G. (2010) Augmentation index in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis treated with infliximab. *Clin. Rheumatol.* 29, 723–727.

Poels M. M., van Oijen M., Mattace-Raso F. U., Hofman A., Koudstaal P. J., Witteman J. C. and Breteler M. M. (2007) Arterial stiffness, cognitive decline, and risk of dementia: the Rotterdam study. *Stroke* 38, 888–892.

Power M. C., Weuve J., Sharrett A. R., Blacker D. and Gottesman R. F. (2015) Statins, cognition, and dementia-systematic review and methodological commentary. *Nat. Rev. Neurol.* 11, 220–229.

Prenner S. B. and Chirinos J. A. (2015) Arterial stiffness in diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 238, 370–379.

Prinz V. and Endres M. (2009) The acute (cerebro)vascular effects of statins. *Anest. Analg.* 109, 572–584.

Protogerou A. D., Zampeli E., Fragiadaki K., Stamatelopoulos K., Papamichael C. and Sfikakis P. P. (2011) A pilot study of endothelial dysfunction and aortic stiffness after interleukin-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis* 219, 734–736.

Rabkin S. W. (2012) Arterial stiffness: detection and consequences in cognitive impairment and dementia of the elderly. *J. Alzheimer's Dis.* 32, 541–549.

Radaideh G. A., Choueiry P., Ismail A., Eid E., Berrou J. P., Sedefdjian A., Sevenier F. and Pathak A. (2011) Eprosartan-based hypertension therapy, systolic arterial blood pressure and cognitive function: analysis of Middle East data from the OSCAR study. *Vasc. Health Risk Manag.* 7, 491–495.

Reddy G. K. (2004) AGE-related cross-linking of collagen is associated with aortic wall matrix stiffness in the pathogenesis of drug-induced diabetes in rats. *Microvasc. Res.* 68, 132–142.

Reference Values for Arterial Stiffness, C. (2010) Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur. Heart J.*, 31, 2338–2350.

Resnick L. M., Militianu D., Cunnings A. J., Pipe J. G., Evelhoch J. L. and Soulen R. L. (1997) Direct magnetic resonance determination of aortic distensibility in essential hypertension: relation to age, abdominal visceral fat, and in situ intracellular free magnesium. *Hypertension* 30, 654–659.

Rizos E. C., Agouridis A. P. and Elisaf M. S. (2010) The effect of statin therapy on arterial stiffness by measuring pulse wave velocity: a systematic review. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 8, 638–644.

Sadekova N., Vallerand D., Guevara E., Lesage F. and Girouard H. (2013) Carotid calcification in mice: a new model to study the effects of arterial stiffness on the brain. *J. Am. Heart Assoc.* 2, e000224.

Sadekova N., Iulita M. F., Vallerand D., Muhire G., Bourmoum M., Claing A. and Girouard H. (2017) Arterial stiffness induced by carotid calcification leads to cerebral gliosis mediated by oxidative stress. *J Hypertens.* <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000001557>. [Epub ahead of print].

Scuteri A., Brancati A. M., Gianni W., Assisi A. and Volpe M. (2005) Arterial stiffness is an independent risk factor for cognitive impairment in the elderly: a pilot study. *J. Hypertens.* 23, 1211–1216.

Scuteri A., Tesauro M., Appolloni S., Preziosi F., Brancati A. M. and Volpe M. (2007) Arterial stiffness as an independent predictor of longitudinal changes in cognitive function in the older individual. *J. Hypertens.* 25, 1035–1040.

- Sedaghat S., Mattace-Raso F. U., Hoorn E. J., Uitterlinden A. G., Hofman A., Ikram M. A., Franco O. H. and Dehghan A. (2015) Arterial Stiffness and Decline in Kidney Function. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 10, 2190–2197.
- Semba R. D., Ferrucci L., Sun K., Patel K. V., Guralnik J. M. and Fried L. P. (2009a) Elevated serum advanced glycation end products and their circulating receptors are associated with anaemia in older community-dwelling women. *Age Ageing* 38, 283–289.
- Semba R. D., Najjar S. S., Sun K., Lakatta E. G. and Ferrucci L. (2009 b) Serum carboxymethyl-lysine, an advanced glycation end product, is associated with increased aortic pulse wave velocity in adults. *Am. J. Hypertens.* 22, 74–79.
- Shahin Y., Khan J. A. and Chetter I. (2012) Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on arterial stiffness and wave reflections: a meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *Atherosclerosis* 221, 18–33.
- Shirai K., Hiruta N., Song M. et al. (2011) Cardio-ankle vascular index (CAVI) as a novel indicator of arterial stiffness: theory, evidence and perspectives. *J. Atheroscler. Thromb.* 18, 924–938.
- Sierra S., Lara-Villoslada F., Sempere L., Olivares M., Boza J. and Xaus J. (2010) Intestinal and immunological effects of daily oral administration of *Lactobacillus salivarius* CECT5713 to healthy adults. *Anaerobe* 16, 195–200.
- Silacci P., Desgeorges A., Mazzolai L., Chambaz C. and Hayoz D. (2001) Flow pulsatility is a critical determinant of oxidative stress in endothelial cells. *Hypertension* 38, 1162–1166.
- Simonetti G. D., VON Vigier R. O., Wuhl E. and Mohaupt M. G. (2008) Ambulatory arterial stiffness index is increased in hypertensive childhood disease. *Pediatr Res*, 64, 303–307.
- Singer J., Trollor J. N., Crawford J. et al. (2013) The association between pulse wave velocity and cognitive function: the Sydney Memory and Ageing Study. *PLoS ONE* 8, e61855.
- Singer J., Trollor J. N., Baune B. T., Sachdev P. S. and Smith E. (2014) Arterial stiffness, the brain and cognition: a systematic review. *Ageing Res. Rev.* 15, 16–27.
- van Sloten T. T., Protogerou A. D., Henry R. M., Schram M. T., Launer L. J. and Stehouwer C. D. (2015) Association between arterial stiffness, cerebral small vessel disease and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 53, 121–130.
- Stella M. L., Failla M., Mangoni A. A., Carugo S., Giannattasio C. and Mancina G. (1998) Effects of isolated systolic hypertension and essential hypertension on large and middle-sized artery compliance. *Blood Press.* 7, 96–102.
- Sugawara N., Yasui-Furukori N., Umeda T. et al. (2010) Comparison of ankle-brachial pressure index and pulse wave velocity as markers of cognitive function in a community-dwelling population. *BMC Psychiatry* 10, 46.
- Supiano M. A. (2017) Arterial stiffness as a predictor of outcomes in the systolic blood pressure intervention trial. *Innovation in Aging* 1, 265.
- Taniguchi Y., Fujiwara Y., Nofuji Y., Nishi M., Murayama H., Seino S., Tajima R., Matsuyama Y. and Shinkai S. (2015) Prospective study of arterial stiffness and subsequent cognitive decline among community-dwelling older Japanese. *J. Epidemiol.* 25, 592–599.
- Taylor F., Huffman M. D., Macedo A. F., Moore T. H., Burke M., Davey Smith G., Ward K. and Ebrahim S. (2013) Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* (1):CD004816. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd004816.pub5>.

- Thacher T. N., Silacci P., Stergiopoulos N. and da Silva R. F. (2010) Autonomous effects of shear stress and cyclic circumferential stretch regarding endothelial dysfunction and oxidative stress: an ex vivo arterial model. *J. Vasc. Res.* 47, 336–345.
- Thomas G. S., Wann L. S., Allam A. H. et al. (2014) Why did ancient people have atherosclerosis?: from autopsies to computed tomography to potential causes. *Glob Heart* 9, 229–237.
- Townsend R. R., Wilkinson I. B., Schiffrin E. L. et al. (2015) Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: a Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension* 66, 698–722.
- Tsuchikura S., Shoji T., Kimoto E., Shinohara K., Hatsuda S., Koyama H., Emoto M. and Nishizawa Y. (2010) Brachial-ankle pulse wave velocity as an index of central arterial stiffness. *J. Atheroscler. Thromb.* 17, 658–665.
- Urry D. W., Ohnishi M. and Walter R. (1970) Secondary structure of the cyclic moiety of the peptide hormone oxytocin and its deamino analog. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 66, 111–116.
- Urry D. W., Krivacic J. R. and Haider J. (1971) Calcium ion effects a notable change in elastin conformation by interacting at neutral sites. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 43, 6–11.
- Van Doornum S., McColl G. and Wicks I. P. (2005) Tumour necrosis factor antagonists improve disease activity but not arterial stiffness in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 44, 1428–1432.
- Verdecchia P. and Angeli F. (2007) Does brachial pulse pressure predict coronary events? *Adv. Cardiol.* 44, 150–159.
- Verwoert G. C., Franco O. H., Hoeks A. P., Reneman R. S., Hofman A., V. Duijn C. M., Sijbrands E. J., Witteman J. C. and Mattace-Raso F. U. (2014) Arterial stiffness and hypertension in a large population of untreated individuals: the Rotterdam Study. *Journal of hypertension*, 32, 1606–1612; discussion 1612.
- Vlachopoulos C., Aznaouridis K. and Stefanadis C. (2010) Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 55, 1318–1327.
- Vlachopoulos C., Gravos A., Georgiopoulos G., Terentes-Printzios D., Ioakeimidis N., Vassilopoulos D., Stamatelopoulos K. and Tousoulis D. (2017) The effect of TNF- α antagonists on aortic stiffness and wave reflections: a meta-analysis. *Clin. Rheumatol.* 114, 1185–2006
- Vrselja Z., Brkic H., Mrdenovic S., Radic R. and Curic G. (2014) Function of circle of Willis. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 34, 578–584.
- Vyas M., Izzo J. L., Jr, Lacourciere Y., Arnold J. M., Dunlap M. E., Amato J. L., Pfeffer M. A. and Mitchell G. F. (2007) Augmentation index and central aortic stiffness in middle-aged to elderly individuals. *Am. J. Hypertens.* 20, 642–647.
- Waldstein S. R., Rice S. C., Thayer J. F., Najjar S. S., Scuteri A. and Zonderman A. B. (2008) Pulse pressure and pulse wave velocity are related to cognitive decline in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension* 51, 99–104.
- Wallace S. M., Yasmin McEniery C. M., Maki-Petaja K. M., Booth A. D., Cockcroft J. R. and Wilkinson I. B. (2007) Isolated systolic hypertension is characterized by increased aortic stiffness and endothelial dysfunction. *Hypertension*, 50, 228–233.
- Warnert E. A., Murphy K., Hall J. E. and Wise R. G. (2015) Noninvasive assessment of arterial compliance of human cerebral arteries with short inversion time arterial spin labeling. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 35, 461–468.

- Warnert E. A., Verbree J., Wise R. G. and van Osch M. J. (2016) Using High-Field Magnetic Resonance Imaging to Estimate Distensibility of the Middle Cerebral Artery. *Neurodegener. Dis.* 16, 407–410.
- Watanabe M., Sawai T., Nagura H. and Suyama K. (1996) Age-related alteration of cross-linking amino acids of elastin in human aorta. *Tohoku J. Exp. Med.* 180, 115–130.
- Watson N. L., Sutton-Tyrrell K., Rosano C. et al. (2011) Arterial stiffness and cognitive decline in well-functioning older adults. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 66, 1336–1342.
- Weisbrod R. M., Shiang T., Al Sayah L. et al. (2013) Arterial stiffening precedes systolic hypertension in diet-induced obesity. *Hypertension* 62, 1105–1110.
- Wen W., Peng B., Tang X., Huang H. X., Wen X., Hu S. and Luo R. (2015) Prevalence of High Arterial Stiffness and Gender-specific Differences in the Relationships with Classical Cardiovascular Risk Factors. *J. Atheroscler. Thromb.* 22, 706–717.
- Williams B., Lacy P. S., Thom S. M. et al. (2006) Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 113, 1213–1225.
- Xie F., Hu Y., Speert D. P., Turvey S. E., Peng G., Money D. M., Magee L. A. and vonDadelszen P. and Toxaemia Study G. (2010) Toll-like receptor gene polymorphisms and preeclampsia risk: a case-control study and data synthesis. *Hypertens Pregnancy*, 29, 390–398.
- Xu C., Zarins C. K., Pannaraj P. S., Bassiouny H. S. and Glagov S. (2000) Hypercholesterolemia superimposed by experimental hypertension induces differential distribution of collagen and elastin. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 20, 2566–2572.
- Yin W., Jo H. and Voit E. O. (2010) Systems analysis of the role of bone morphogenic protein 4 in endothelial inflammation. *Ann. Biomed. Eng.* 38, 291–307.
- Zanoli L., Cannavo M., Rastelli S. et al. (2012) Arterial stiffness is increased in patients with inflammatory bowel disease. *J. Hypertens.* 30, 1775–1781.
- Zeki Al Hazzouri A., Newman A. B., Simonsick E. et al. (2013) Pulse wave velocity and cognitive decline in elders: the Health, Aging, and Body Composition study. *Stroke*, 44, 388–393.
- Zhong W., Cruickshanks K. J., Schubert C. R., Carlsson C. M., Chappell R. J., Klein B. E., Klein R. and Acher C. W. (2014) Pulse wave velocity and cognitive function in older adults. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 28, 44–49.
- Zieman S. J., Melenovsky V. and Kass D. A. (2005) Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 25, 932–943.

Table 1. Arterial stiffness measures.

Method	Advantages	Limitations
cfPWV	Measure of central artery stiffness; non-invasive; high predictive value of CV risk	Difficult in obese subjects; needs accurate measurement of the two points across body surface
baPWV	Non-invasive; high predictive value for adverse CV events	Does not purely reflect central artery stiffness
Alx	Simple and non-invasive; increased Alx associated with CV risk and mortality	Indirect measure of arterial stiffness; weak correlation with PP and cfPWV; affected by other variables such as heart rate and vasomotor tone
PP	Easy to calculate; strong predictor of CV risk; non-invasive	Indirect measure; may also reflect atherosclerosis; not predictive of stiffness in young individuals
CAVI	Fast and non-invasive; independent of changes in blood pressure	Index of overall stiffness (not of central); reported changes by region/ethnicity; not specific
Doppler Ultrasound	Non-invasive; provides morphology information; allows to calculate compliance, distensibility and β -index	Limited resolution; needs experienced operator; mainly used in research settings
MRI	Non-invasive; good spatial resolution; allows to calculate compliance and distensibility; defines the exact path of the pressure wave	Low temporal resolution; long-acquisition time; expensive; requires experienced operator; not practical for wide use in clinical practice

Alx, augmentation index; baPWV, brachial-ankle pulse wave velocity; CAVI, cardio-ankle vascular index; cfPWV, carotid-femoral pulse wave velocity; CV, cardiovascular; MRI, magnetic resonance imaging; PP, pulse pressure

Table 2. Summary of the reviewed studies investigating the association between arterial stiffness, cognitive impairment and dementia.

Study	Participants	Arterial stiffness measure	Neuropsychological test(s)	Covariates	Main results
Fujiwara <i>et al.</i> (2005)	n = 352; mean age 70 + years; 75% women	baPWV	MMSE	Age, education, atherosclerosis	Middle tertile of baPWV associated with poor cognitive function (MMSE < 24 points)
Scuteri <i>et al.</i> (2005)	n = 84; mean age 78 years; 76% women	cfPWV	MMSE and ADL	Age, sex, education, diabetes, cholesterol, CVD, anti-hypertensive therapy	PWV inversely correlated with MMSE and with scores of personal independency
Hanon <i>et al.</i> (2005)	n = 308, mean age 60 + years, 64% women	cfPWV	MMSE, CEP, ADL for cognition; DSM-IV criteria for AD; NINDS-AIREN for VaD and Petersen criteria for MCI	Age, sex, SBP, education, CVD and anti-hypertensive therapy	Inverse correlation between PWV, MMSE and CEP scores. PWV gradient: AD/ VaD>MCI>NCI
Fukuhara <i>et al.</i> (2006)	n = 203; mean age 85 years; 57% women	baPWV	MMSE	Age, sex, education, smoking, BMI, SBP, cholesterol, alcohol intake	baPWV significantly increased in the impaired group (< 24 points) compared to the normal group (> 24 points); baPWV correlated with low MMSE scores
Scuteri <i>et al.</i> (2007)	n = 102; mean age 79 years; 69% women	cfPWV	MMSE and ADL	Age, sex, education, CV risk	PWV was the single strongest predictor of cognitive decline (change in MMSE over 12 months) in elderly individuals with memory complaints

(continued)

Table 2. (continued)

Study	Participants	Arterial stiffness measure	Neuropsychological test(s)	Covariates	Main results
Poels <i>et al.</i> (2007)	<i>n</i> = 2767; mean age 70 years; 59% women	cfPWV and carotid distensibility (ultrasound)	MMSE, Letter-Digit Substitution Task, abbreviated Stroop Test, VFT, Camdex and NINCDS-ADRRA/AIREN (for AD/VaD)	Age, sex, education, heart rate, BP, BMI, cholesterol, APOE, atherosclerosis, diabetes	High PWV significantly associated with poorer performance on the Stroop test but not on other tests. No associations were found with dementia. Mean follow-up period duration: 4.4 years Arterial stiffness associated with prospective decline in verbal and nonverbal memory, working memory or concentration, but not with MMSE. Maximum follow-up was 11 years Increments of PWV related to decreased cognitive performance; significant agePWV interaction correlating with poorer visuospatial and episodic memory, but not with working memory The highest tertile of baPWV was not associated with global cognitive impairment
Waldstein <i>et al.</i> (2008)	<i>n</i> = 582, mean age 54 years; 56% women	cfPWV	Digit Span Forward and Backward, Boston Naming Test, CVLT, BVRT and TMT A&B, MMSE and Blessed I-M-C Test, VFT (Category and Letter)	Age, education, depression, BMI, cholesterol, MAP, smoking status, alcohol intake	
Elias <i>et al.</i> (2009)	<i>n</i> = 436, mean age 69 years; 62% women	cfPWV	Maine-Syracuse Neuropsychological Test Battery for global cognition, visuospatial, episodic and working memory	Age, education, gender, height, weight, heart rate, anti-hypertensive therapy and MAP	
Sugawara <i>et al.</i> (2010)	<i>n</i> = 388, age 60 + years; 64% women	baPWV	MMSE	Age, sex, education, smoking status, alcohol intake, BMI, cholesterol, triglycerides, SBP, PP	

(continued)

Table 2. (continued)

Study	Participants	Arterial stiffness measure	Neuropsychological test(s)	Covariates	Main results
Watson <i>et al.</i> (2011)	<i>n</i> = 552, mean age 73 years; 52% women	cfPWV	3MS, SRT, Delayed Recall, BDC and PLC tests	Age, race, sex, education, CV risk factors and chronic conditions (diabetes, hypertension, heart and cerebrovascular disease)	Higher PWV was associated with greater longitudinal decline in psychomotor speed, but not with global cognitive function, verbal memory, or perceptual speed (mean follow-up 6 years)
Benetos <i>et al.</i> (2012)	<i>n</i> = 873, mean age 87 years; 79% women	cfPWV	MMSE	Baseline MMSE, mean BP, age, education and ADL	Highest tertile of PWV associated with greatest decline in cognition (1 year of longitudinal follow-up)
Singer <i>et al.</i> (2013)	<i>n</i> = 319, mean age 79 years; 51% women	cfPWV	TMT A&B, Digit Symbol Coding, Logical Memory Story A, RAVLT, BVRT, VFT, Stroop test, Block design, Animal naming and Boston naming test	Age, sex, depression, APOE genotype and CVD	No association between PWV and cognition in the whole sample, but significant inverse correlation in males only
Zhong <i>et al.</i> (2014)	<i>n</i> = 1433, mean age 75 years; 57% women	cfPWV	MMSE, TMT A&B, DSST, RAVLT, VFT	Age, sex, education, pulse rate, hypertension, cholesterol, smoking status, CV history	High PWV (>12 m/s) was associated with worse MMSE, TMT-B, RAVLT scores, and the composite cognition score. The association was not significant when PWV was considered a continuous variable, suggesting the presence of a stiffness threshold

(continued)

Table 2. (continued)

Study	Participants	Arterial stiffness measure	Neuropsychological test(s)	Covariates	Main results
Taniguchi <i>et al.</i> (2015)	<i>n</i> = 526, mean age 71 years; 57% women	baPWV	MMSE	Age, sex, follow-up duration, education, anti-hypertensive therapy, SBP, APOE genotype	The highest and middle tertiles of baPWV associated with increased odds of cognitive decline (drop of at least 2 points) over a follow-up period of 3.4 years
Pase <i>et al.</i> (2016a)	<i>n</i> = 1101; mean age 69 years; 54% women	cfPWV	Petersen criteria for MCI; DSM-IV and NINCDS-ADRDA for dementia	Age, sex, APOE, education and vascular risk factors	High PWV predicted increased risk of MCI and dementia when adjusted for age, sex, APOE and education. Dementia not predicted when adjusted for vascular risk factors, but it did in non-diabetics
Pase <i>et al.</i> (2016b)	<i>n</i> = 3207; mean age 46 years; 53% women	cfPWV	TMT A&B, Victoria Stroop interference task, Logical Memory delayed, Visual Reproductions delayed, Hooper Visual Organization Test and Digit span forward and backward	Age, time to neuropsychological assessment, sex, education and CV risk factors	Higher PWV associated with marker of cortical atrophy in young adults and with white-matter injury and poorer cognitive function (processing speed and executive function) in the middle-aged group

(continued)

Table 2. (continued)

Study	Participants	Arterial stiffness measure	Neuropsychological test(s)	Covariates	Main results
Hajar <i>et al.</i> (2016)	<i>n</i> = 591, mean age 48 years, 68% women	cfPWV	Memory recognition, visual spatial learning, spatial short-term memory, executive function, mental flexibility, DSST, forward and backward digit span, symbol spotting, focused and sustained attention	Age, sex, race, BMI, education, and the corresponding baseline cognitive performance	Higher PWV, but not BP, associated with steeper decline in executive function and working memory. Significant interaction with hypertension such that subjects with hypertension and high PWV had the greatest 4-year risk of decline in executive function
Meyer <i>et al.</i> (2017)	<i>n</i> = 4461; mean age 46 years; 58% women	cfPWV	National Institute on Aging-Alzheimer's Association criteria and DSM-V	Age, sex, education, heart rate, smoking status	High PWV (>75 th percentile) associated with greater odds of MCI and dementia in white participants.
Nisson <i>et al.</i> (2017)	<i>n</i> = 3056; age 61-85 years; 60% women	cfPWV	MMSE, DSM-V criteria and previous diagnosis retrieved from the Swedish National Patient Register	Age, sex, education and CV risk factors	PWV was not associated with prevalent dementia and did not predict incident dementia

3MS, Modified Mini-Mental State Examination, AD, Alzheimer's disease, ADL, Activities of Daily Living Questionnaire, AIREN, Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences, APOE, apolipoprotein E, ARDRA, Alzheimer's disease and Related Disorders Association, baPWV, Brachial-ankle pulse wave velocity, BDC, Boxes and Digit Copying, BMI, Body Mass Index, BP, Blood Pressure, BVRT, Benton Visual Retention Test, CEP, Cognitive Efficiency Profile, cPWV, Carotid-femoral pulse wave velocity, CV, Cardiovascular, CVD, Cardiovascular Disease, CVLT, California Verbal Learning Test, DSM, Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, DSST, Digit Symbol Substitution Test, MAP, Mean Arterial Pressure, MCI, Mild Cognitive Impairment, MMSE, Mini-mental state examination, NINDS, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, PLC, Pattern and Letter Comparison, PP, Pulse Pressure, RAVLT, Rey Auditory Verbal Learning Test, SBP, Systolic Blood Pressure, SRT, Selective Reminding Test, TMT A&B, Trail Making Test Parts A and B, VaD, Vascular Dementia, VFT, Verbal Fluency Test

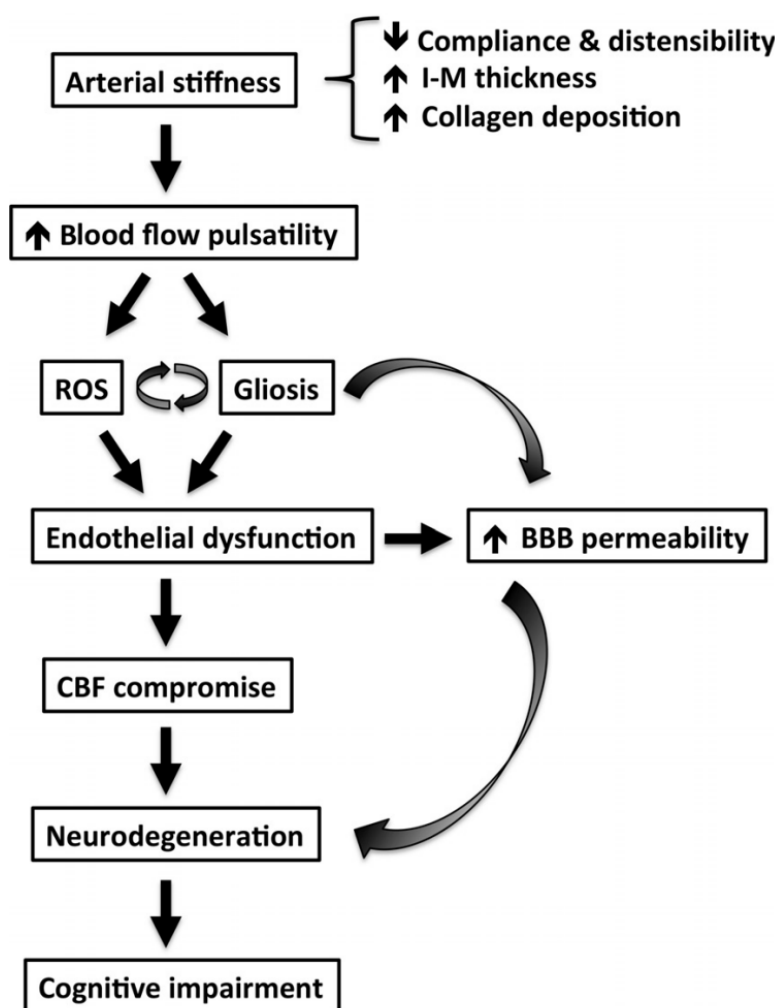


Figure. 1. Proposed mechanisms by which arterial stiffness leads to cognitive impairment and brain dysfunction based on evidence from animal studies. In an animal model of carotid calcification, arterial stiffness, characterized by reduced compliance and distensibility, greater intima-media (I-M) thickness and collagen deposition, is sufficient to produce an increase in the pulsatile flow of large and medium-sized cerebral blood vessels. Pulsatility is known to promote the production of reactive oxygen species (ROS) through NADPH oxidase activation, and the resultant oxidative stress leads to the development of cerebral gliosis. An increased state of oxidative and inflammatory damage can disrupt endothelial cell function leading to increased blood–brain-barrier (BBB) permeability, neurovascular uncoupling and reduced cerebral blood flow (CBF compromise). With a compromised cerebral perfusion, the delivery of nutrients and the clearance of toxic products is disrupted, leading to neurodegeneration and cognitive impairment. Based on the results from (Sadkova et al. 2013, 2017; Iulita et al. 2017).

ANNEXE B

FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT

- Titre du projet de recherche :** Détermination du degré de rigidité artérielle associé à une accélération du vieillissement cérébral chez l'humain.
- Chercheur responsable du projet de recherche :** Hélène Girouard, Ph. D., chercheur au Centre de recherche de l'IUGM.
- Co-chercheurs :**
- Julien Doyon, Ph. D., chercheur au Centre de recherche de l'IUGM.
 - Sven Joubert, Ph. D., chercheur au Centre de recherche de l'IUGM.
 - Richard Hoge, Ph. D., chercheur au Centre de recherche de l'IUGM.
 - Louis Bherer, PhD, chercheur au Centre de recherche de l'IUGM.
 - Frédéric Lesage, Ph. D., École Polytechnique de Montréal.
 - Julien, Cohen-Adad, Ph. D., École Polytechnique de Montréal.
 - Maxime Lamarre-Cliche, MD, IRCM.
- Membres du personnel de recherche :**
- Adrián Noriega de la Colina, étudiant, Centre de recherche de l'IUGM, Département de sciences biomédicales, Université de Montréal.
 - Atef Badji, étudiante, Centre de recherche de l'IUGM, École Polytechnique de Montréal.
 - Hélène L'Archevêque, infirmière, IRCM.
 - Alain Couture, infirmier, IUGM
- Organisme subventionnaire :** Programme du fonds Merck Sharp & Dohme Corp de la Faculté de médecine de l'Université de Montréal.

Préambule

Nous vous invitons à participer à un projet de recherche. Cependant, avant d'accepter de participer à ce projet et de signer ce formulaire d'information et de consentement, veuillez prendre le temps de lire, de comprendre et de considérer attentivement les renseignements qui suivent.

Ce formulaire peut contenir des mots que vous ne comprenez pas. Nous vous invitons à poser toutes les questions que vous jugerez utiles au chercheur responsable de ce projet de recherche ou à un membre de son personnel de recherche et à leur demander de vous expliquer tout mot ou renseignement qui n'est pas clair.

Nature et objectifs du projet de recherche

La rigidité artérielle augmente avec l'âge chez tous les humains et cette augmentation s'accélère à partir de l'âge de 50 ans. Cette rigidité se définit comme la diminution de la capacité des grosses artères à absorber les pulsations rythmées du sang, nommée pulsatilité sanguine, induites par les battements cardiaques. Cette pulsatilité, qui est normalement très faible ou absente dans les petits vaisseaux, devient beaucoup plus forte et risque d'endommager ces vaisseaux et les tissus environnants qui ne sont pas équipés pour résister à ce stress mécanique. Des études épidémiologiques ont démontré une augmentation chez des personnes ayant une rigidité artérielle

élevée de l'incidence des dysfonctions cognitives (problème d'attention, de mémoire et d'apprentissage). Cependant, aucune étude n'a établi le niveau de rigidité artérielle qui pourrait être défini comme de l'hyperrigidité et qui devrait être traité.

Vous êtes donc invité à participer à un projet de recherche en neuroimagerie qui vise, à l'aide de l'imagerie par résonance magnétique et de l'hypercapnie, à établir une échelle de risque de la rigidité artérielle pour la santé du cerveau. Pour la réalisation de ce projet de recherche, nous comptons recruter 80 participants, hommes et femmes, âgés de 65 à 75.

Qu'est-ce qu'une imagerie par résonance magnétique (IRM)?

L'imagerie par résonance magnétique réalisée en recherche, donne des images du corps, du cerveau ainsi que de leur fonctionnement.

L'IRM fonctionnelle permet, quant à elle, de voir les zones du cerveau qui deviennent actives lorsqu'on demande à une personne d'effectuer une tâche. En effet, lorsque la personne effectue la tâche demandée, il y a une augmentation de l'arrivée de sang dans la partie du cerveau qui contrôle cette activité. L'arrivée du sang provoque un changement dans le signal émis par le cerveau et cette modification de signal peut être détectée par l'appareil. Combinée à l'hypercapnie, l'IRM fonctionnelle permet également de mesurer la capacité de réactivité des vaisseaux sanguins cérébraux.

Pour la réalisation de ce projet de recherche, aucune substance ne sera injectée. Vous serez allongé sur un matelas qui sera lentement glissé dans un grand tube. Le tube est ouvert aux deux extrémités. Un système d'interphone vous permet de communiquer avec le technologue au besoin. Pour votre confort, nous vous demanderons de porter soit un casque d'écoute, soit des bouchons protecteurs qui seront installés dans vos oreilles, et ce, afin de diminuer les bruits importants qui sont émis par l'appareil. Pendant que l'appareil fonctionne, il est important de demeurer immobile. Pour ce faire, un coussinet sera placé autour de votre tête afin d'assurer votre immobilité.

Qu'est-ce que l'hypercapnie?

Le terme «hypercapnie» fait référence à une situation où le niveau de dioxyde de carbone (CO₂) sanguin est plus élevé que la normale. Sous des conditions normales, votre corps est constamment en train de produire du CO₂. Celui-ci est transporté par le sang jusqu'au poumon où il sera expulsé lors d'une expiration. Bien que le gaz que nous expirons contienne environ 5 % de CO₂ par volume, l'air que nous respirons normalement ne contient virtuellement aucun CO₂. Dans cette étude, nous allons artificiellement augmenter le niveau de CO₂ dans votre corps en ajoutant de petites quantités de CO₂ (5 % - comparable à l'air que nous expirons) à l'air que vous allez respirer tout en gardant les niveaux d'oxygène normaux. Ces changements dans les niveaux de CO₂ dans votre corps seront comparables à ce qui se produit durant un effort physique léger.

Lorsque vous serez allongé sur le matelas de l'appareil d'IRM, un masque sera confortablement posé sur votre bouche et votre nez. Au début de l'expérience, vous respirerez de l'air normal à travers ce masque, mais pour de brèves périodes nous ajouterons de petites quantités de CO₂ à l'air que vous allez respirer. Ces ajouts pourraient entraîner un besoin de respirer plus rapidement ou profondément, mais vous pourriez ne rien sentir. Si vous ressentez un malaise durant l'expérience, vous devez informer le technologue immédiatement en pressant la poire d'alarme qui sera placée dans votre main, et ce, même si l'appareil est en fonction. Nous arrêterons l'appareil immédiatement et nous vous retirons de l'appareil pour éliminer tout malaise.

Bien que la plupart des personnes ne soient pas incommodés par les niveaux de CO₂ utilisés dans ces expériences, certaines personnes sont plus sensibles. Il est donc important de déterminer dès le début votre sensibilité. Aussi à la fin, nous vous demanderons de noter le niveau d'inconfort, si tel est le cas, ayant pu être causé par l'inhalation du mélange CO₂/air.

Déroulement du projet de recherche

Ce projet de recherche se déroulera au Centre de recherche de l'IUGM et à l'IRCM. Votre participation

à ce projet de recherche consistera en trois rencontres. Les deux premières rencontres auront lieu au Centre de recherche de l'IUGM. L'autre rencontre aura lieu à l'IRCM.

1. Première rencontre : Évaluation neuropsychologique et prise de sang.

Cette première rencontre aura lieu au Centre de recherche de l'IUGM et sera d'une durée d'environ 3 heures. Une prise de sang sera réalisée. Au total 30 mL ou 6 cuillères à thé seront prélevés pour évaluer vos niveaux d'inflammation (protéine C-réactive et GFAP), votre bilan lipidique, le glucose, la fonction thyroïdienne et rénale. Ces prises de sang seront faites par un infirmier. Après la prise de sang, une collation sera fournie.

Ensuite, vous aurez à répondre et à compléter plusieurs questionnaires évaluant votre mémoire, votre attention et votre vitesse d'exécution. Cette partie de l'évaluation devrait durer environ 2 heures 30 minutes. Au besoin vous pourrez prendre des pauses.

2. Deuxième rencontre : IRM, ostéodensitométrie par DEXA et installation du MAPA.

Cette rencontre aura lieu au Centre de recherche de l'IUGM, durera environ 2:45 heures. Pour cette rencontre vous ne devrez pas boire du café ni du thé le matin. Cependant, vous pourrez boire de l'eau. Nous vous demanderons également de ne pas fumer.

Lors de cette rencontre, nous réaliserons l'IRM, l'ostéodensitométrie par DEXA et l'installation du MAPA.

L'évaluation de la densité osseuse via la technique d'imagerie «DEXA» est une technique radiographique utilisant de très faibles doses de radiation pour mesurer la densité des tissus du corps humain, permettant par exemple de savoir si les os contiennent des quantités normales ou pas de calcium, ou encore si la quantité de tissus «mous» (les tissus autres que les os) est normale. Pour la réalisation de cette étude nous vous demanderons de vous allonger sur une civière, et de rester immobile. Un bras mobile parcourra alors toute la longueur de votre corps, sans jamais le toucher, en quelques minutes, pendant qu'un autre, sous la civière, opérera le même déplacement. L'appareil est silencieux et vous ne ressentirez strictement rien en cours d'acquisition des données, ni après.

Lors de l'IRM, nous vous demanderons d'effectuer certaines tâches qui nous permettront de capter les images de votre cerveau pendant que vous effectuerez ces tâches. D'abord nous vous présenterons des mots désignant des couleurs imprimés avec la couleur appariées au mot ou imprimés dans une toute autre couleur (ex : ROUGE écrit en rouge vs ROUGE écrit en vert). Il s'agit de lire les mots à haute voix en essayant de ne pas confondre le mot avec la couleur du texte. Des blocs de mots et de repos sont alternés, commençant par le repos.

Aussi lors de l'IRM, vous devrez porter un masque au visage qui ressemble à un masque d'oxygène. Ce masque délivrera de l'air dans lequel nous aurons ajouté pendant certaines périodes entre une et trois minutes de petites quantités de dioxyde de carbone. Dans cette partie de la recherche, nous prendrons également des mesures des mouvements involontaires de votre corps, telles que la profondeur de respiration par le port d'une ceinture, l'activité cardiaque et la saturation artérielle d'oxygène à l'aide d'une pince au doigt et la pression sanguine par un brassard au poignet.

La durée de votre participation à cette séance d'IRM sera d'environ 60 minutes. S'ajoutera au préalable une séance d'adaptation à l'appareil d'une durée d'environ 30 minutes, et ce, pour vous permettre de vous habituer à cet appareil et à son environnement.

Ensuite, le MAPA sera installé sur votre bras. Le MAPA est un dispositif portable permettant l'enregistrement en continu de la pression artérielle pendant 24 heures. La pose du MAPA prend quelques minutes. Un brassard à tension est mis en place sur le bras gauche chez les droitiers et il est relié à un appareil d'enregistrement automatique programmable. La mesure de tension artérielle est automatiquement déclenchée à intervalles réguliers en général toutes les 30 minutes au cours de la journée et toutes les heures la nuit. Lorsque le brassard se gonfle, vous devez laisser votre bras tendu et immobile pendant environ 30 secondes. Une seconde mesure peut parfois être déclenchée

juste après si la première a été jugée ininterprétable. Vous devrez noter sur une feuille ou un journal d'activité les événements marquant de votre activité au cours de l'enregistrement (sport, efforts, lever, coucher,...). Vous devrez noter aussi les symptômes éventuellement ressentis. Le MAPA vise à mieux évaluer votre pression artérielle sur une période de 24 heures pendant des activités habituelles.

Attention : pas de douche ni bain !

3. Troisième rencontre : Évaluation des paramètres cardiovasculaires et ECG.

Cette troisième rencontre d'une durée d'environ 90 minutes aura lieu le lendemain de la deuxième rencontre et elle aura lieu à l'IRCM. Cette rencontre aura pour objectif de mesurer vos paramètres cardiovasculaires. Aussi, lors de cette rencontre, vous devrez ramener le MAPA.

Votre pression artérielle sera mesurée comme à l'habitude à l'aide d'un brassard placé au bras après un période de repos de 10 minutes en position assise. Ensuite nous évaluerons votre rigidité artérielle à l'aide d'un appareil appelé tonomètre. Cette mesure sera effectuée en position couchée après 10 minutes de repos. Le tonomètre est placé sur le poignet ainsi que sur l'artère carotide et fémorale. Un électrocardiogramme (ECG) sera effectué simultanément.

L'ECG enregistre l'activité électrique qui traverse le cœur et permet une mesure précise du rythme cardiaque pour cette étude. Un ECG est une intervention indolore. Des électrodes sont fixées à divers endroits de votre corps comme le bras, la jambe et la poitrine. Les électrodes sont fixées à l'aide de petites ventouses. Des senseurs situés dans les électrodes détectent l'activité électrique du cœur et les résultats se présentent sous forme de tracés.

4. Évaluations supplémentaires.

Si vous êtes intéressés, vous pourriez être rappelés pour d'autres rencontres. Lors de ces rencontres, les mêmes évaluations seront réalisées.

5. Participation facultative au volet recherche génétique.

Ce projet de recherche pourrait aussi comporter la réalisation d'un volet facultatif portant sur la recherche génétique. En effet, selon les sources de financement, ce volet facultatif pourrait s'effectuer. Vous pourrez, au choix, participer ou non à ce volet facultatif, et ce, sans aucun impact sur votre participation au volet principal de l'étude.

Pour ce volet facultatif, du sang supplémentaire sera préservé pour des analyses génétiques ultérieures dans le cadre d'une recherche exploratoire pour déterminer le profil vulnérable au développement d'une rigidité artérielle et aux problèmes de mémoire et d'attention qui y sont associées.

Avantages associés au projet de recherche

Il se peut que vous retiriez un bénéfice personnel de votre participation à ce projet de recherche, mais nous ne pouvons vous l'assurer. Par ailleurs, les résultats obtenus contribueront à l'avancement des connaissances scientifiques dans ce domaine de recherche.

Risques associés au projet de recherche

1. IRM

Selon les connaissances actuelles, votre participation à une imagerie par résonance magnétique réalisée en recherche ne vous fera courir aucun risque, sur le plan médical, si vous ne présentez aucune contre-indication.

Les conditions imposées par l'utilisation de l'IRM peuvent entraîner un inconfort du fait de devoir rester immobile et un inconfort pourrait également être associé au bruit qui est généré par le

fonctionnement de l'appareil. Vous pourriez aussi ressentir un certain stress ou une sensation de claustrophobie.

À cause de la puissance du champ magnétique émis par l'appareil, il est nécessaire de prendre certaines précautions. C'est pourquoi vous devez obligatoirement remplir un questionnaire détaillé afin de détecter toute contre-indication, par exemple, la présence d'un stimulateur cardiaque, d'un clip d'anévrisme, de prothèse métallique, de prothèse ou clip valvulaire cardiaque, de présence de métal dans l'œil ou sur le corps, de tatouage, de piercing, de broches dentaires ou si vous souffrez de claustrophobie. La vérification rigoureuse de la présence de contre-indication sera assumée par le technologue en fonction à l'UNF.

2. Hypercapnie

Notez que vous ne pourrez pas participer à ce projet si vous souffrez de problèmes respiratoires (i.e. asthme, emphysème), de désordres neurologique (i.e. épilepsie, crises cardiaques antérieures), de maladies du cœur ou vasculaires.

L'inhalation de différents niveaux des mélanges CO₂/air employés dans ce projet nous porte à croire qu'ils sont sécuritaires et leur emploi dans des études précédentes n'a pas démontré d'effets secondaires indésirables pour la santé. Toutefois, il est possible que vous vous sentiez anxieux durant l'administration du mélange CO₂/air. Le masque sur votre visage pourrait aussi contribuer à un sentiment de claustrophobie qui peut survenir chez certains participants lorsque que placé dans le l'appareil d'IRM. Durant les périodes où vous serez appelé à augmenter votre intensité ou vitesse de respiration, il est possible que vous vous sentiez étourdi.

3. Ostéodensitométrie par DEXA

Cette technique utilise une très faible quantité de rayons-x de même nature que ceux utilisés pour obtenir des radiographies conventionnelles. La dose de radiations reçue est bien plus faible que celle des études radiologiques standards. Selon le protocole utilisé, vous recevrez une dose de l'ordre de 0,0002 millisieverts (mSv), par rapport à des doses de l'ordre de 0,06 mSv lors d'une radiographie pulmonaire typique. Il n'y a vraisemblablement aucun risqué significatif associé à une exposition de ce niveau.

4. Évaluation neuropsychologique

L'évaluation neuropsychologique pourrait vous occasionner une légère fatigue du fait d'avoir à compléter des tests, des questionnaires et du fait de devoir rester visuellement concentrée.

5. MAPA

Le port du MAPA peut être inconfortable et présenter certains inconvénients comme le fait de ne pas pouvoir prendre un bain ou une douche.

6. Prise de sang

Pour certaines personnes, les prises de sang peuvent entraîner des saignements, des ecchymoses (bleus), des malaises, des infections ou une douleur au point de piqûre ou des étourdissements.

3. Risques socio-économiques

Un des risques associés à votre participation au volet génétique de ce projet de recherche est lié à la divulgation des résultats ou de votre participation à des tiers. En effet, le simple fait de participer à des projets de recherche en génétique pourrait dans certains cas compromettre ou diminuer vos chances d'assurabilité (assurance-vie, invalidité ou santé) ou d'obtenir certains emplois, de même que celles de votre famille.

Découverte fortuite

Bien qu'ils ne fassent pas l'objet d'une évaluation médicale formelle, les résultats de tous les tests, tâches et procédures que vous aurez à faire durant votre participation à ce projet peuvent mettre en évidence des problèmes jusque-là ignorés, c'est ce que l'on appelle une découverte fortuite. C'est pourquoi, en présence d'une particularité, le chercheur responsable du projet vous appellera.

Participation volontaire et possibilité de retrait

Votre participation à ce projet de recherche est volontaire. Vous êtes donc libre de refuser d'y participer. Vous pouvez également vous retirer de ce projet à n'importe quel moment, sans avoir à donner de raisons, en faisant connaître votre décision au chercheur responsable de ce projet de recherche ou à l'un des membres de son personnel de recherche.

Le chercheur responsable du projet de recherche, le Comité d'éthique de la recherche vieillissement-neuroimagerie, le Comité d'éthique de la recherche de l'IRCM ou l'organisme subventionnaire peuvent mettre fin à votre participation, sans votre consentement, si de nouvelles découvertes ou informations indiquent que votre participation au projet n'est plus dans votre intérêt, si vous ne respectez pas les consignes du projet de recherche ou s'il existe des raisons administratives d'abandonner le projet.

Si vous vous retirez ou êtes retiré du projet, l'information déjà obtenue dans le cadre de ce projet sera conservée aussi longtemps que nécessaire pour se conformer aux exigences réglementaires.

Toute nouvelle connaissance acquise durant le déroulement du projet qui pourrait affecter votre décision de continuer d'y participer vous sera communiquée sans délai verbalement et par écrit.

Confidentialité

Durant votre participation à ce projet, le chercheur responsable de ce projet de recherche ainsi que les membres de son personnel de recherche recueilleront, dans un dossier de recherche, les renseignements vous concernant. Seuls les renseignements nécessaires pour répondre aux objectifs scientifiques de ce projet seront recueillis.

Ces renseignements peuvent comprendre les informations concernant votre état de santé passé et présent, vos habitudes de vie ainsi que les résultats de tous les tests, examens et procédures qui seront réalisés. Votre dossier peut aussi comprendre d'autres renseignements tels que votre nom, votre sexe, votre date de naissance et votre origine ethnique.

Tous les renseignements recueillis demeureront confidentiels dans les limites prévues par la loi. Afin de préserver votre identité et la confidentialité de ces renseignements, vous ne serez identifié que par un numéro de code. La clé du code reliant votre nom à votre dossier de recherche sera conservée par le chercheur responsable de ce projet de recherche.

Les renseignements recueillis, à titre de données de recherche, seront utilisés par le chercheur responsable de ce projet dans le but de répondre aux objectifs scientifiques du projet décrits dans le formulaire d'information et de consentement.

Les données de recherche pourront être publiées dans des revues spécialisées ou faire l'objet de discussions scientifiques, mais il ne sera pas possible de vous identifier. Également, les données de recherche pourraient servir pour d'autres analyses de données reliées au projet ou pour l'élaboration de projets de recherches futurs. Par ailleurs, vos renseignements personnels, tels que votre nom ou vos coordonnées, seront conservés pendant 5 ans après la fin du projet par le chercheur responsable de ce projet de recherche et seront détruits par la suite.

À des fins de surveillance et de contrôle, votre dossier de recherche pourra être consulté par une personne mandatée par le Comité d'éthique de la recherche vieillissement-neuroimagerie ou par le Comité d'éthique de la recherche de l'IRCM ou par les établissements ou par une personne mandatée

par des organismes publics autorisés. Toutes ces personnes et ces organismes adhèrent à une politique de confidentialité.

À des fins de protection, notamment afin de pouvoir communiquer avec vous rapidement, vos noms et prénoms, vos coordonnées et la date de début et de fin de votre participation au projet seront conservés pendant un an après la fin du projet dans un répertoire à part maintenu par le chercheur responsable de ce projet de recherche.

Vous avez le droit de consulter votre dossier de recherche pour vérifier les renseignements recueillis et les faire rectifier au besoin, et ce, aussi longtemps que le chercheur responsable de ce projet de recherche détient ces informations.

Études ultérieures

Acceptez-vous que vos données de recherche et vos échantillons de sang soient utilisés pour réaliser d'autres projets de recherche soit dans le domaine de la neuroscience du vieillissement ou soit dans le domaine de la promotion de la santé, des soins et des interventions.

Ces projets de recherche seront évalués et approuvés par le Comité d'éthique de la recherche vieillissement-neuroimagerie avant leur réalisation. Vos données de recherche et vos échantillons de sang seront conservés de façon sécuritaire dans la Banque de données du Centre de recherche de l'IUGM, et ce, conformément à la politique de gestion de la Banque de données du Centre de recherche de l'IUGM. Afin de préserver votre identité et la confidentialité de vos données de recherche et de vos échantillons de sang, vous ne serez identifié que par un numéro de code.

Vos données de recherche et vos échantillons de sang seront conservés aussi longtemps qu'elles peuvent avoir une utilité pour l'avancement des connaissances scientifiques. Lorsqu'ils n'auront plus d'utilité, vos données de recherche et vos échantillons de sang seront détruits. Par ailleurs, notez qu'en tout temps, vous pouvez demander la non-utilisation de vos données de recherche et vos échantillons de sang en vous adressant au chercheur responsable de ce projet de recherche.

Acceptez-vous que vos données de recherche soient utilisées à ces conditions? **Oui** **Non**

Participation à des études ultérieures

Acceptez-vous que le chercheur responsable du projet ou un membre de son personnel de recherche reprenne contact avec vous pour vous proposer de participer à d'autres projets de recherche? Bien sûr, lors de cet appel, vous serez libre d'accepter ou de refuser de participer aux projets de recherche proposés. **Oui** **Non**

Possibilité de commercialisation

Les résultats de la recherche découlant notamment de votre participation pourraient mener à la création de produits commerciaux. Cependant, vous ne pourrez en retirer aucun avantage financier.

Financement du projet de recherche

Le chercheur responsable du projet de recherche a reçu un financement de l'organisme subventionnaire pour mener à bien ce projet de recherche.

Compensation

Vous recevrez un montant de 100 dollars en guise de compensation pour vos déplacements et votre participation au projet de recherche. Par ailleurs, si vous vous retirez ou si vous êtes retiré du projet avant qu'il ne soit complété, vous recevrez un montant proportionnel à votre participation.

Indemnisation en cas de préjudice et droits du participant

Si vous deviez subir quelque préjudice que ce soit dû à votre participation au projet de recherche, vous recevrez tous les soins et services requis par votre état de santé, sans frais de votre part. En acceptant de participer à ce projet de recherche, vous ne renoncez à aucun de vos droits ni ne libérez le chercheur responsable de ce projet de recherche, l'organisme subventionnaire et les établissements de leur responsabilité civile et professionnelle.

Procédures en cas d'urgence médicale

Veillez noter que l'IUGM et l'IRCM ne sont pas des centres hospitaliers de soins de courte durée qui offre des services d'urgence et qui compte sur la présence sur place d'un médecin 24 heures sur 24. Par conséquent, advenant une condition médicale qui nécessiterait des soins immédiats, les premiers soins vous seront dispensés par le personnel en place et des dispositions seront prises afin de vous transférer, si nécessaire, aux urgences d'un hôpital avoisinant.

Identification des personnes-ressources

Si vous avez des questions concernant le projet de recherche ou si vous éprouvez un problème que vous croyez relié à votre participation au projet de recherche, vous pouvez communiquer avec le chercheur responsable du projet de recherche, madame Girouard, au numéro suivant : (514) 343-6111, poste 32786.

Pour toute question concernant vos droits en tant que participant à ce projet de recherche ou si vous avez des plaintes ou des commentaires à formuler, vous pouvez communiquer avec :

- Le commissaire aux plaintes et à la qualité des services du CIUSSS Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal, au numéro suivant : 514.593.3600.
- Le commissaire local aux plaintes et à la qualité des services de l'Hôtel-Dieu du CHUM au numéro suivant : 514.890.8000 poste 12761.

Surveillance des aspects éthiques du projet de recherche

Le Comité d'éthique de la recherche vieillissement-neuroimagerie et le Comité d'éthique de la recherche de l'IRCM ont approuvé ce projet de recherche et en assurent le suivi. De plus, ils approuveront au préalable toute révision et toute modification apportée au protocole de recherche et au formulaire d'information et de consentement. Pour toute information, vous pouvez joindre

- Le secrétariat du Comité d'éthique de la recherche vieillissement-neuroimagerie, par téléphone au 514.340.2800, poste 3250 ou par courriel à l'adresse suivante : karima.bekhiti.iugm@ssss.gouv.qc.ca
- Le secrétariat du Comité d'éthique de la recherche de l'IRCM, par téléphone au 514.987.5636 ou par courriel à l'adresse suivante : isabelle.blain@ircm.qc.ca

Consentement

Titre du projet de recherche : Détermination du degré de rigidité artérielle associé à une accélération du vieillissement cérébral chez l'humain.

1. Consentement du participant

J'ai pris connaissance du formulaire d'information et de consentement. Je reconnais qu'on m'a expliqué le projet, qu'on a répondu à mes questions et qu'on m'a laissé le temps voulu pour prendre une décision.

Après réflexion, je consens à participer à ce projet de recherche aux conditions qui y sont énoncées.

Signature du participant

Date

Acceptez-vous que vos données de recherche soient utilisées pour le volet facultatif portant sur la recherche génétique.

Oui **Non**

Signature du participant

Date

2. Signature de la personne qui a obtenu le consentement si différent du chercheur responsable du projet de recherche.

J'ai expliqué au participant les termes du présent formulaire d'information et de consentement et j'ai répondu aux questions qu'il m'a posées.

Signature de la personne qui obtient le consentement

Date

3. Signature et engagement du chercheur responsable du projet de recherche

Je certifie qu'on a expliqué au participant les termes du présent formulaire d'information et de consentement, que l'on a répondu aux questions qu'il avait à cet égard et qu'on lui a clairement indiqué qu'il demeure libre de mettre un terme à sa participation, et ce, sans préjudice.

Je m'engage, avec l'équipe de recherche, à respecter ce qui a été convenu au formulaire d'information et de consentement et à en remettre une copie signée et datée au participant.

Signature du chercheur responsable du projet de recherche

Date