

■ Hypertension artérielle et accidents vasculaires cérébraux

F. Woimant*

L'hypertension artérielle (HTA) est le facteur de risque modifiable d'accident vasculaire cérébral (AVC) le plus important, qu'il s'agisse d'un premier accident ou d'une récurrence. Environ 65 % des patients ayant un infarctus cérébral et 75 % des patients ayant une hémorragie cérébrale sont hypertendus. L'HTA multiplie par quatre le risque d'infarctus cérébral et par dix le risque d'hémorragie cérébrale. Depuis les premières publications de l'enquête de Framingham, on sait que le risque d'AVC augmente avec le niveau de pression artérielle systolique (PAS) ou diastolique (PAD). En prévention primaire, plusieurs études ont clairement démontré le bénéfice du traitement de l'HTA sur le risque vasculaire cérébral. En prévention secondaire, le bénéfice d'un abaissement de la pression artérielle restait moins bien documenté jusqu'à ce que l'étude PROGRESS vienne clairement le confirmer.

ÉTUDES EN PRÉVENTION PRIMAIRE

La méta-analyse de Collins et al., réalisée à partir de 17 essais et d'environ 47 000 patients, a montré qu'une réduction de 5-6 mmHg de la PAD et de 10-12 mmHg de la PAS était associée à une diminution de 38 % du risque d'AVC dans les cinq années suivantes ; la réduction des événements coronariens n'était que de 16 % dans cette étude (1).

En 1998 est publiée l'étude HOT (*Hypertension Optimal Treatment*), qui avait pour objectif de déterminer le niveau optimal de pression artérielle diastolique à obtenir pour réduire le risque d'événements vasculaires : PAD inférieure à 90, 85 ou 80 mmHg ? Cet essai a concerné 18 790 patients âgés en moyenne de 61 ans, ayant une HTA essentielle et conservant une PAD supérieure à 95 mmHg. De plus, cet essai étudiait le bénéfice de l'aspirine à faible dose en prévention primaire (2). Dans la population totale de HOT, le traitement optimal de

l'HTA (PAD < 80 mmHg) n'a pas amené de bénéfice significatif en termes d'AVC et d'événements cardiovasculaires par rapport à une PAD ≤ 90 mmHg. Toutefois, chez les patients à haut risque, qu'ils soient coronariens ou diabétiques, il existait un bénéfice net du contrôle optimal de la pression artérielle (PA), avec une réduction des événements cérébrovasculaires proportionnelle à l'abaissement de la PAD. Respectivement, dans la population des 1 501 sujets diabétiques et des 3 080 coronariens, on notait une diminution de 30 % et de 43 % des AVC dans le groupe PAD < 80 mmHg. Quant à l'aspirine associée au traitement antihypertenseur, elle entraînait un bénéfice pour les événements cardiovasculaires majeurs mais pas pour les AVC (doublement du risque d'accident hémorragique).

En 2000, la méta-analyse de l'ISH (International Society of Hypertension) portant sur l'ensemble des essais de morbi-mortalité publiés dans l'HTA ne révélait aucune différence significative entre les quatre classes d'antihypertenseurs étudiés (diurétique, bêtabloquant, inhibiteur de l'enzyme de conversion, inhibiteur calcique) (3).

ÉTUDES CHEZ LES PATIENTS ÂGÉS AYANT UNE HTA SYSTOLIQUE

Dès 1991, l'étude SHEP (*Systolic Hypertension in Elderly Patients*), portant sur 4 736 patients, a souligné le bénéfice de faibles doses de diurétiques (chlortalidone) associés à un bêtabloquant (aténolol) pour traiter l'hypertension artérielle systolique du sujet âgé en moyenne de 70 ans (4). La réduction du risque d'accidents cardiovasculaires était de 34 %. Elle était de 36 % pour les infarctus cérébraux et concernait essentiellement la maladie des petites artères (47 %). Elle atteignait 54 % pour les hémorragies cérébrales.

En 1997, l'étude SYST-EUR montre l'efficacité d'une stratégie thérapeutique basée sur les inhibiteurs calciques chez 4 695 sujets européens d'âge moyen 70 ans et ayant une hypertension systolique pure (pression artérielle moyenne à l'inclusion : 174/87 mmHg) (5). Les patients ont été traités par nitrendipine puis, si nécessaire, par énalapril et hydrochlorothiazide, versus placebo, avec un suivi moyen de deux ans. La baisse de la pression artérielle a été de 23 mmHg dans le groupe traité versus

* Unité neurovasculaire, hôpital Lariboisière, Paris.

13 mmHg dans le groupe placebo. Cette diminution de pression artérielle s'est accompagnée d'une réduction du risque d'AVC de 42 % et d'une diminution de 31 % des événements cardiovasculaires majeurs (infarctus du myocarde, mort subite et insuffisance cardiaque). Elle a permis de prévenir 6 AVC ou 10 événements cardiovasculaires majeurs pour 1 000 patients traités pendant un an. De plus, un effet bénéfique du traitement antihypertenseur sur le risque de déclin cognitif et de démence a été mis en évidence : l'incidence de la démence définie sur les critères du DSM III-R (chez les patients ayant un MMSE < 23) a été réduite de 50 %.

ÉTUDES CHEZ LES PATIENTS À HAUT RISQUE VASCULAIRE

En 2000, l'étude HOPE (*Heart Outcome Prevention Evaluation Study*) a montré l'efficacité d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) à forte dose, le ramipril 10 mg, dans une population de 9 297 sujets à haut risque vasculaire (âgés de plus de 55 ans et ayant un antécédent de maladie artérielle ou de diabète et un autre facteur de risque vasculaire) et à pression artérielle souvent normale (47 % sont hypertendus) (6). Ces patients avaient une fonction ventriculaire gauche normale et ne souffraient pas d'insuffisance cardiaque. À cinq ans, on notait, dans le groupe traité, par rapport au groupe placebo, une diminution significative des infarctus du myocarde (IDM), des AVC et de la mortalité ; la réduction du risque était de 32 % pour les AVC (3,4 % versus 4,9 % ; $p < 0,001$), de 61 % pour les AVC mortels (0,4 % versus 1 %), de 20 % pour les IDM (9,9 % versus 12,3 % ; $p < 0,001$) et de 26 % pour la mortalité cardiovasculaire (6,1 % versus 8,1 % ; $p < 0,001$) (**tableau I**). Le ramipril diminuait l'incidence des AVC dans tous les sous-groupes étudiés :

avec antécédents d'AVC, d'IDM, d'artériopathie des membres inférieurs, diabétiques ou non, hypertendus ou normotendus (7).

Le ramipril a diminué l'incidence des AVC chez des patients à haut risque vasculaire, alors que la réduction de la pression artérielle a été modeste : de 3,8 mmHg pour la PAS et de 2,8 mmHg pour la PAD. Aussi, il a été évoqué un effet vasculaire propre du ramipril sur les artérioles cérébrales indépendant de la baisse de la pression artérielle. Toutefois, dans une sous-étude de HOPE portant sur 38 patients ayant une artériopathie des membres inférieurs et randomisés entre ramipril (20 patients) et placebo (18 patients), le monitoring ambulatoire de la PA après un an de traitement a montré une réduction, le jour, de 6 mmHg de la PAS et de 2 mmHg de la PAD et une réduction sur 24 heures de 17 mmHg de la PAS et de 8 mmHg de la PAD chez les patients traités par rapport à ceux sous placebo. Cette étude n'a toutefois porté que sur un très petit nombre de patients (8).

L'étude randomisée LIFE (*Losartan Intervention For End point reduction study*) a comparé un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II), le losartan (50-100 mg), à l'aténolol (50-100 mg) chez 9 193 patients âgés de 55 à 80 ans ayant une hypertension artérielle essentielle (PAS 160-200 mmHg et PAD 95-115 mmHg) et une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) (9). La pression artérielle cible était de 140/90 mmHg ; pour y parvenir, le plan de l'étude permettait l'adjonction d'hydrochlorothiazide 12,5 mg et/ou l'introduction d'un autre antihypertenseur, à l'exclusion d'un IEC, d'un ARA II ou encore d'un bêtabloquant. Le suivi a été de 4,8 ans. L'objectif principal (risque combiné d'AVC, IDM et décès) a été réduit de 13 % ($p = 0,021$) chez les patients sous losartan par rapport à ceux sous aténolol. Les effets favorables du losartan étaient surtout liés à une diminution de 25 % (11-37 % ; $p = 0,001$) de l'incidence des AVC. En effet, la réduction de l'incidence des IDM et de la mortalité cardiovasculaire était comparable entre les deux groupes. Il était également observé une réduction importante de l'HVG ainsi qu'une réduction de 25 % (12 à 37 % ; $p = 0,001$) de la survenue d'un diabète de novo dans le groupe losartan (**tableau II**). Dans le sous-groupe de 1 326 patients ayant un HTA systolique isolée (10), la réduction des événements cardiovascu-

Tableau I. Étude HOPE : effets du ramipril sur les principaux critères d'évaluation.

	Ramipril n = 4 645	Placebo n = 4 652	RR (IC 95 %)	p
IDM, AVC et décès vasculaire	651 (14 %)	826 (17,8 %)	0,78 (0,70-0,86)	< 0,001
AVC	156 (3,4 %)	226 (4,9 %)	0,68 (0,56-0,84)	< 0,001
IDM	459 (9,9 %)	570 (12,3 %)	0,80 (0,70-0,90)	< 0,001
Tous décès	482 (10,4 %)	569 (12,2 %)	0,84 (0,75-0,95)	0,005

Tableau II. Étude LIFE : effets du losartan et de l'aténolol sur les principaux critères d'évaluation.

	Losartan n = 4 605	Aténolol n = 4 588	RR (IC 95 %)	p
IDM, AVC et décès vasculaire	508 (11 %)	588 (13 %)	0,87 (0,77-0,98)	0,021
AVC	232 (5 %)	309 (7 %)	0,75 (0,63-0,89)	0,001
IDM	198 (4 %)	188 (4 %)	1,07 (0,88-1,31)	0,491
Tous décès	383 (8 %)	431 (9 %)	0,90 (0,78-1,03)	0,128
Diabète de novo	241 (6 %)	319 (8 %)	0,75 (0,63-0,88)	0,001

Tableau III. Étude PROGRESS : effets du ramipril ± indapamide sur les principaux critères d'évaluation.

	Ramipril ± indapamide n = 3 051	Placebo n = 3 054	RR (IC 95 %)
IDM, AVC et décès vasculaire	458 (15 %)	604 (19,8 %)	26 (16-34 %)
AVC	307 (10 %)	420 (13,8 %)	28 (17-38 %)
IDM	115 (3,8 %)	154 (5 %)	26 (6-42 %)
Tous décès	306 (10 %)	319 (10,4 %)	4 (-12-18 %)

laire concernait essentiellement les AVC (RR : 0,60 ; IC 95 % : 0,38-0,92). En ce qui concerne les 1 195 patients avec un diabète, la réduction du risque combiné de décès cardiovasculaires, d'AVC et d'IDM était de 24 % (p = 0,031), celle du risque d'AVC était de 21 % (p = 0,204) et celle du risque d'IDM de 17 % (p = 0,373) (11).

Ainsi, chez les patients ayant une hypertension artérielle et une HVG, le losartan prévient plus d'AVC, d'IDM et de morts vasculaires que l'aténolol, et il est mieux toléré. La diminution de la pression artérielle a été significative, mais similaire dans les deux groupes ; la PAS a baissé respectivement de 30,2 et de 29,1 mmHg dans les groupes losartan et aténolol et la PAD de 16,6 et de 16,8 mmHg. Les résultats de cette étude plaident pour un effet vasculaire propre des ARA II. Effectivement, des travaux montrent que, en plus de leurs effets de modulation des récepteurs de l'angiotensine II, les ARA II agissent sur la fonction endothéliale et ont des effets anti-athéroscléreux directs.

PRÉVENTION SECONDAIRE

En prévention secondaire, la méta-analyse sur données individuelles de Gueyffier et al. a montré que le traitement antihypertenseur au décours

d'un AVC diminuait de 28 % le risque de récurrence (12). L'étude PROGRESS a inclus 6 105 patients hypertendus ou non ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral (ischémique ou hémorragique) ou d'accident ischémique transitoire dans les cinq années précédentes (13). Environ la moitié des patients étaient hypertendus. Ils ont été traités soit par perindopril seul ou associé à l'indapamide soit par placebo. Pendant les 4,1 années de l'étude, la PAS sous traitement a diminué de 9 mmHg et la PAD de 4 mmHg. Cette réduction de la PA s'est accompagnée d'une réduction de 28 % (17-38 %) du risque de récurrence d'AVC (24 % pour les accidents ischémiques et 50 % pour les accidents hémorragiques). Chez les patients aux antécédents d'hémorragie cérébrale, la réduction du risque de survenue d'un nouvel AVC était de 52 %. Ce bénéfice concernait aussi bien les patients hypertendus à l'admission que les patients normotendus. Le traitement a également diminué significativement le risque d'événements vasculaires majeurs de 26 % (16-34 %), dont les accidents coronariens (tableau III). Sous l'association de deux médicaments, la baisse de la PA était plus importante ; la réduction des récurrences d'AVC était de 43 % (IC 95 % : 30-54) et celle des événements cardiovasculaires majeurs de 40 % (IC 95 % : 29-49). Le risque de troubles cognitifs et de démence sévère liés à un nouvel accident vasculaire était également significativement diminué.

Ainsi, en prévention secondaire des AVC, la baisse de la pression artérielle, même chez des sujets normotendus, permet de diminuer le risque de récurrences d'AVC et la survenue de l'ensemble des événements vasculaires majeurs. En termes absolus, ce traitement permet d'éviter un AVC pour 14 patients traités pendant cinq ans et un événement vasculaire majeur pour 11 patients traités pendant cinq ans.

CONCLUSION

Dans les années 1990, il a été montré que l'hypertension artérielle était le plus important facteur de risque d'accident vasculaire cérébral et que l'abaissement de la tension par un anti-hypertenseur (diurétique, bêtabloquant, inhibiteur calcique ou inhibiteur de l'enzyme de conversion) réduisait le risque de survenue d'un premier AVC.

En 2000-2001, l'étude HOPE et plus particulièrement l'étude PROGRESS ont montré que la

diminution de la pression artérielle par un IEC (et un diurétique pour l'étude PROGRESS) diminuait le risque de récurrence d'AVC.

En 2002, l'essai LIFE semble montrer que les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II auraient des effets neurovasculaires propres contribuant à une meilleure protection cérébrale, en plus (ou indépendamment) des effets sur l'hypertension artérielle. Les essais non encore publiés, comme SCOPE (*Study on Cognition and Prognosis in Elderly*) ou ACCESS (*Evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors*), semblent confirmer un effet propre des sartans indépendamment de la baisse de la pression artérielle.

Les années 2004-2005 nous apporteront les résultats d'autres grands essais en cours tels :

– VALUE (*Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation*), qui compare un ARA II (valsartan) à un inhibiteur calcique (amlodipine 80 mg) chez plus de 15 000 patients à haut risque ;

– ONTARGET (*Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global End-point Trial*), qui porte sur plus de 28 000 patients ayant une athérosclérose symptomatique randomisés en trois groupes : IEC (ramipril), ARA II (telmisartan) et association des deux. L'étude parallèle TRANSCEND (*Telmisartan Randomization Assessment Study in ACE Intolerant patients with Cardiovascular Disease*) comparera ARA II (telmisartan) et placebo chez les sujets intolérants aux IEC ;

– MOSES (*Morbidity and mortality after stroke - Eprosartan versus nitrendipine for secondary prevention*), qui compare, chez plus de 4 000 patients, un ARA II (eprosartan) et un inhibiteur calcique (nitrendipine) en prévention secondaire des accidents vasculaires.

Mais le principal défi des années à venir est l'application de ces essais en pratique quotidienne. Actuellement, 40 % des hypertensions restent encore méconnues. En outre, aux États-Unis comme en Europe, le contrôle optimal de la PA (défini par une PA < 140/90 mmHg) ne concerne toujours qu'un quart des hypertendus !

RÉFÉRENCES

1. Collins R, Peto R, MacMahon S et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2. Short term reduction in blood pressure : overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990 ; 335 : 827-38.

2. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. 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 : 1755-62.

3. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure lowering drugs : results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000 ; 356 : 1955-64.

4. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension : final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991 ; 265 : 3255-64.

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

6. HOPE. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 145-53.

7. Bosch J, Yusuf J, Pogue J et al. for the HOPE Investigators. Use of ramipril in preventing stroke : double blind randomised trial. *BMJ* 2002 ; 324 : 1-5.

8. Svensson P, de Faire U, Sleight P et al. Comparative effects of ramipril on ambulatory and office blood pressure : a HOPE substudy. *Hypertension* 2001 ; 38 : e28-e32.

9. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE) : a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002 ; 359 : 995-1003.

10. Kjeldsen SE, Dahlöf B, Devereux RB et al. for the LIFE study group. 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 : 1491-8.

11. Lindholm LH, Ibsen H, Devereux R et al. for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE) : a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002 ; 359 : 1004-10.

12. Gueyffier F, Boissel JP, Boutitie F et al. Effects of hypertensive treatment in patients having already suffered from stroke. Gathering the evidence. The INDANA (Individual Data Analysis of antihypertensive intervention trials) Projects collaborators. *Stroke* 1997 ; 28 : 2557-62.

13. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6 105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. PROGRESS Collaborative Group. *Lancet* 2001 ; 358 : 1033-41.