

Pression artérielle : quel objectif à l'occasion d'un accident vasculaire cérébral aigu ?

Blood pressure: what happens during an acute stroke?

J. Cogez · A.L. Bonnet · E. Touzé

Reçu le 8 octobre 2012 ; accepté le 6 décembre 2012
© SRLF et Springer-Verlag France 2013

Résumé À la phase aiguë d'un accident vasculaire cérébral (AVC), plus de 80 % des patients présentent une élévation de la pression artérielle (PA). Les données observationnelles montrent une relation entre PA élevée et mauvais pronostic. Alors que le bénéfice d'une baisse de la PA est clairement établi en prévention primaire et secondaire des AVC, sa prise en charge lors de la phase aiguë demeure controversée. Les recommandations actuelles de prise en charge diffèrent selon qu'il s'agit d'un infarctus cérébral ou d'une hémorragie intracérébrale. Il existe des arguments physiopathologiques aussi bien pour l'utilisation d'un traitement visant à faire baisser la PA que pour le respect d'une PA élevée, voire pour une élévation active. Cependant, les données issues d'essais randomisés restent limitées et pour l'instant très décevantes. Cet article se propose de rappeler les grands principes physiopathologiques de la circulation cérébrale, puis de décrire les principales études afin de mieux comprendre les limites des recommandations actuelles concernant la gestion de la PA à la phase aiguë d'un infarctus ou d'une hémorragie cérébrale.

Mots clés Accident vasculaire cérébral · Pression artérielle · Phase aiguë

Abstract At the acute stage of ischemic or hemorrhagic stroke, elevation of blood pressure (BP) occurs in at least 80% of the patients. Observational studies have shown that patients with elevated BP have a worse prognosis. While the benefit of BP reduction is clearly established for primary and secondary stroke prevention, BP management at the acute stage remains controversial. Current guidelines differ accord-

ing to whether the patient presents an ischemic or hemorrhagic stroke. Available pathophysiological data argue either in favor or against intensive BP reduction. However, evidence from randomized clinical trials remains scarce and disappointing. We reviewed the pathophysiology of brain circulation and published evidences in order to examine the limitations of current guidelines for BP management after acute ischemic and hemorrhagic strokes.

Keywords Stroke · Blood pressure · Acute stage

Introduction

Dans les pays occidentaux, les accidents vasculaires cérébraux (AVC) représentent la première cause de handicap acquis et d'épilepsie de l'adulte, la deuxième cause de démence et la troisième cause de mortalité [1]. En France, l'incidence annuelle est de 100 000 à 145 000 AVC par an, avec 15 à 20 % de décès au terme du premier mois et 75 % de patients survivant avec des séquelles [2]. Si le bénéfice d'une baisse de la pression artérielle (PA) est clairement établi dans le cadre de la prévention primaire et secondaire des AVC, la prise en charge de la PA à la phase aiguë demeure controversée [3]. De plus, cette prise en charge diffère selon qu'il s'agisse d'un infarctus cérébral (IC) ou d'une hémorragie intracérébrale (HIC). L'élévation de la PA est très fréquente à la phase aiguë d'un AVC, ainsi plus de 80 % des patients ont une PA supérieure à 140/90 mmHg ou supérieure aux valeurs habituelles chez les patients ayant un antécédent d'hypertension. Cette élévation précoce de la PA va spontanément se corriger au fil des jours et des semaines [4]. Les mécanismes de cette hypertension sont multiples et comprennent notamment les antécédents d'hypertension ou de diabète, un dysfonctionnement de l'autorégulation cérébrale, l'activation du système nerveux autonome, une éventuelle infection ou encore l'hypertension intracrânienne [5]. Cet article se propose dans un premier temps de rappeler les

J. Cogez (✉) · A.L. Bonnet
Service de neurologie, unité neurovasculaire, CHU de Caen,
avenue de la Côte-de-Nacre, F-14033 Caen cedex 09, France
e-mail : Cogez-j@chu-caen.fr

E. Touzé
Service de neurologie, université Paris-Descartes,
hôpital Sainte-Anne, Paris, France

grands principes physiopathologiques de la circulation cérébrale, puis de décrire les principales études afin de mieux comprendre les limites des recommandations actuelles concernant la gestion de la PA à la phase aiguë d'un IC ou d'une HIC (les hémorragies sous-arachnoïdiennes sont exclues de cette revue).

Physiopathologie de la régulation cérébrale

Le cerveau est dépourvu de réserves en oxygène et en glucose, le maintien d'un débit sanguin cérébral (DSC) constant est donc indispensable. Le DSC est un rapport entre la pression de perfusion cérébrale (PPC) et les résistances vasculaires cérébrales (RVC). La PPC correspond à la différence entre PA moyenne (PAM) à l'entrée et pression veineuse qui est habituellement considérée comme négligeable (de l'ordre de 5 mmHg). On peut donc assimiler la PPC à la PAM (cette approximation n'étant plus valable en cas d'hypertension intracrânienne). Les RVC dépendent quant à elles essentiellement du calibre des artères cérébrales conformément à la loi de Poiseuille.

Principe de l'autorégulation

L'autorégulation cérébrale est un mécanisme de protection qui module en permanence le calibre des artères cérébrales afin d'adapter les RVC et ainsi d'éviter une ischémie en cas de diminution de la PAM ou un œdème en cas d'augmentation. Le DSC est donc maintenu constant, aux alentours de 50 ml/min par 100 g de tissu cérébral pour une PA comprise entre 60 et 150 mmHg [6]. Cet intervalle définit le plateau d'autorégulation (Fig. 1A). Cette réponse autorégulatrice est

rapide, les études dynamiques utilisant le Doppler transcrânien chez l'homme montrent que la diminution des vitesses circulatoires cérébrales induites par une hypotension aiguë est corrigée en moins de dix secondes [7]. En situation d'oligémie, on observe une perte de l'autorégulation cérébrale, le DSC devient alors directement proportionnel à la PAM (Fig. 1C). D'autres mécanismes peuvent être mis en jeu pour éviter l'hypoxie lorsque la vasodilatation est maximale, notamment l'augmentation de l'extraction de l'oxygène.

Mécanismes de l'autorégulation

Mécanisme myogène

Ce premier mécanisme est dû aux propriétés du muscle lisse de la paroi artérielle. Celui-ci réagit en moins de deux secondes à l'étirement par une contraction. Ainsi, une augmentation de la pression intravasculaire entraîne une vasoconstriction et inversement.

Facteurs métaboliques

Certains facteurs métaboliques, notamment l'hypercapnie, provoquent un relâchement des cellules musculaires lisses et donc une vasodilatation entraînant une augmentation du DSC (Fig. 1B). La relation entre PaCO₂ et DSC est continue. Elle est observée pour des variations physiologiques de la PaCO₂. Ainsi, entre 20 et 90 mmHg de PaCO₂, le DSC passe de 50 % à plus de 100 % de la valeur normale. Le délai d'action est court, le plateau étant atteint en une dizaine de minutes [8]. Cette vasodilatation induite par l'hypercapnie est principalement dépendante de la formation de monoxyde

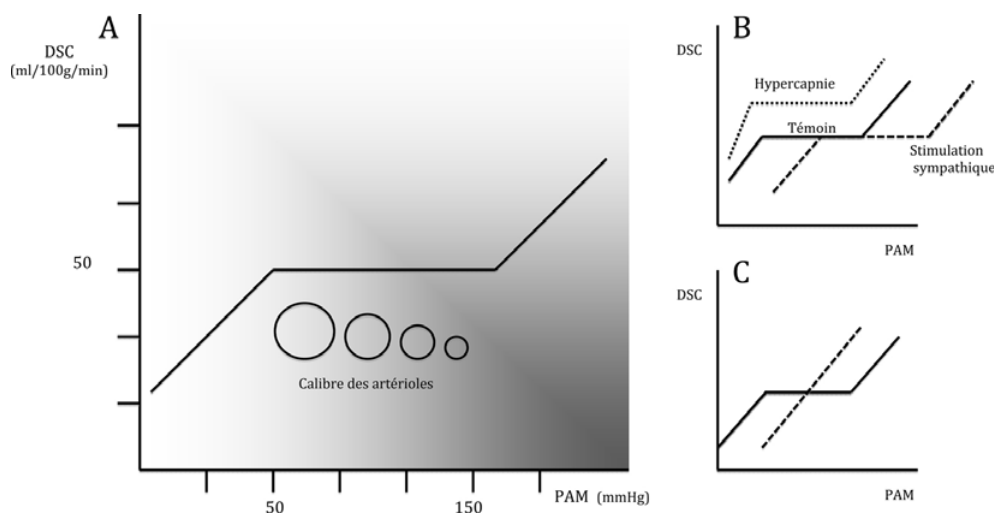


Fig. 1 Autorégulation du débit sanguin cérébral (DSC). A. Condition physiologique : le DSC est maintenu constant à 50 ml/min pour 100 g de tissu cérébral pour une pression artérielle moyenne (PAM) comprise entre 50 et 150 mmHg. Le mécanisme principal est la vasomotricité artériolaire. B. En hypercapnie, le DSC est augmenté et le plateau est raccourci. La stimulation orthosympathique dévie la courbe d'autorégulation vers la droite sans modifier le DSC. C. Phase aiguë d'un AVC ischémique : la relation entre DSC et PAM devient linéaire

d'azote (NO) [9]. L'hypoxie entraîne aussi une dilatation des artères cérébrales et augmente le DSC indépendamment de la PaCO₂, cette augmentation de débit n'apparaît cependant que pour des PaO₂ inférieures à 50 mmHg.

Couplage débit-métabolisme

L'augmentation de l'activité d'un groupe de neurones cérébraux est couplée à une augmentation du DSC local qui permet de répondre à l'activité métabolique accrue. Ce phénomène est aussi appelé hyperhémie fonctionnelle. Ce couplage intervient dès la première seconde de l'activation fonctionnelle, il est sous la dépendance de plusieurs puissants produits du métabolisme cérébral ayant une action vasodilatatrice.

Le K⁺ intracellulaire est libéré en grande quantité dans l'espace extracellulaire lors de l'activation neuronale puis très rapidement capté par les astrocytes qui se dépolarisent à leur tour. Cette dépolarisation produit une nouvelle libération abondante de K⁺ principalement au niveau des pieds des astrocytes, au contact des microvaisseaux cérébraux. Cette grande quantité de K⁺ pénètre alors dans la paroi des artérioles et provoque le relâchement des fibres musculaires lisses des parois vasculaires.

L'adénosine est produite par catabolisme de l'adénosine triphosphate (ATP) et apparaît quand il existe une demande accrue en O₂ et glucose. L'adénosine semble moduler les augmentations de DSC induites par l'activation neuronale mais n'est pas l'agent initial du couplage métabolisme-débit.

Le NO est très diffusible et a une durée de vie très courte. Il pénètre dans les fibres musculaires lisses et active des canaux ioniques ATP-sensibles au K⁺, ce qui conduit à la fermeture des canaux ioniques Ca⁺⁺-voltage-dépendants. La concentration intracytoplasmique de Ca⁺⁺ est alors considérablement réduite, favorisant le relâchement des fibres musculaires lisses des vaisseaux.

La déplétion en oxygène et en glucose consommés par l'activité synaptique semble en revanche sans influence significative sur le phénomène de couplage.

Au final, la production de NO par les neurones, l'endothélium vasculaire et les astrocytes joueraient donc un rôle fondamental, voire prépondérant dans l'augmentation du DSC consécutive à une augmentation de l'activité cérébrale. Le K⁺ directement lié à l'activité électrique des neurones serait le médiateur initial du couplage ; l'ion H⁺ et l'adénosine seraient des médiateurs plus tardifs, qui n'entreraient en jeu que lorsque la quantité demandée de substrats énergétiques dépasse la quantité fournie [10].

Régulation nerveuse

Les artères cérébrales ont une riche innervation extrinsèque, orthosympathique par le biais du ganglion cervical supérieur, et parasympathique principalement par le biais des ganglions

sphéno-palatins et trijumeau. Le rôle principal du système orthosympathique est de protéger la microcirculation cérébrale de l'augmentation de pression de perfusion lors de l'HTA. La vasoconstriction induite par l'activation orthosympathique est limitée aux artères cérébrales de gros calibre, il en résulte une diminution de la pression de perfusion des petites artères qui entraîne leur dilatation, selon le principe de l'auto-régulation. L'effet global de ces ajustements sur le DSC est donc nul. L'activation de l'innervation orthosympathique déplace en revanche les limites du plateau d'autorégulation vers des valeurs de PA plus élevées (Fig. 1B) [11]. Le système parasympathique, dont la stimulation provoque une vasodilatation cérébrale, n'a pas de rôle bien établi dans le contrôle physiologique de la circulation cérébrale.

L'innervation extrinsèque concerne les artères du polygone de Willis et les branches corticales et disparaît lors de l'entrée des vaisseaux dans le parenchyme. Dans leurs segments distaux, au-delà des espaces de Virchow-Robin, elles reçoivent une innervation intrinsèque qui provient d'interneurones corticaux et de neurones sous-corticaux dont l'action est plus complexe, mais qui pourraient jouer le rôle d'intégrateurs de signaux neuronaux corticaux et sous-corticaux pour adapter le débit sanguin à l'activité métabolique locale [12].

Infarctus cérébral

Relation entre pression artérielle à la phase aiguë et pronostic

Dans une méta-analyse publiée en 2004 portant sur 32 études et 10 892 patients à la phase aiguë d'un IC ou d'une HIC datant de moins de sept jours, une PA systolique (PAS) ou diastolique (PAD) élevée (> 140/90 mmHg) était associée à une augmentation de la mortalité (odds ratio entre 1,6 et 1,9). Les patients ayant un IC avaient un risque de récurrence multiplié par deux en cas d'élévation de la PAD. Cependant, l'interprétation de cette analyse doit rester prudente en raison d'une hétérogénéité importante entre les études et de l'absence de prise en compte des facteurs de confusion (pas de données individuelles) [13].

Plusieurs études ont montré une relation en U entre la PA à l'admission et le pronostic avec cependant des variations concernant la valeur du nadir. Dans une étude japonaise portant sur 2 101 patients dont 1 004 avec IC, la PA associée à la plus basse mortalité à j30 était de (150–169)/(100–110) mmHg. Ce nadir était augmenté de 20 mmHg chez les patients ayant un antécédent d'hypertension [14]. Dans une analyse secondaire sur 17 398 patients de l'étude IST, une PAS comprise entre 140 et 179 mmHg était associée à un meilleur pronostic à 15 jours (décès) et à six mois (décès et dépendance) après un IC. Cette relation persistait après ajustement sur tous les autres facteurs pronostiques

[15]. Une étude portant sur 304 patients espagnols a trouvé un nadir à 180 mmHg avec comme critère de jugement la mortalité et une dépendance à trois mois [16]. Chez 11 080 patients ayant reçu un traitement par altéplase (registre SITS-ISTR), le meilleur pronostic (à six mois) correspondait à une PAS comprise entre 141 et 150 mmHg. L'arrêt de traitements antihypertenseurs préexistants augmentait le risque de mortalité, de dépendance et d'hémorragie [17].

Il semble donc bien exister une relation entre PA et pronostic à la phase aiguë d'un IC, avec une courbe en U. La valeur optimale de la PA n'est pas fixée et varie probablement en fonction de nombreux paramètres, notamment en cas d'antécédent d'HTA. Cette observation a incité à tester des stratégies visant à abaisser la PA.

Bénéfice d'une réduction de la pression artérielle

Les traitements antihypertenseurs auraient pour objectif théorique de limiter la survenue de l'œdème vasogénique et le risque de transformation hémorragique. Certaines classes pourraient aussi améliorer le DSC et la réactivité vasomotrice.

Bêtabloquants

L'étude BEST réalisée en 1988 a porté sur 302 patients randomisés après un IC ou un AIT en trois groupes : aténolol 50 mg, propranolol 80 mg et placebo. Le critère de jugement était la mortalité à trois semaines [18]. Cette étude a montré un excès de mortalité précoce dans les deux groupes utilisant les bêtabloquants. Dans une analyse post hoc de l'étude NINDS portant sur 65 patients du groupe placebo, l'utilisation du labétalol à la phase aiguë de l'IC n'avait pas d'influence sur le pronostic à trois mois (score de Rankin) [19]. L'étude CHHIPS n'a pas montré de bénéfice du labétalol contre placebo chez 58 patients ayant un IC ou une HIC et hypertendus (PAS > 160 mmHg) [20].

Inhibiteurs calciques

L'étude INWEST a comparé différentes posologies de nimodipine intraveineuse à un placebo chez 265 patients après un IC. Un excès de décès ou dépendance à trois semaines fut trouvé avec la forte dose. Une analyse complémentaire était en faveur du rôle aggravant de la baisse de la PAD [21,22]. Une très récente revue de la Cochrane incluant 34 études et 7 731 patients, publiée en 2012, a évalué l'impact des inhibiteurs calciques à la phase aiguë d'un IC sur le pronostic et n'a pas montré d'effet sur la mortalité et le score de Rankin à trois mois [23].

Sartans

Quelques données expérimentales laissent supposer un possible rôle neuroprotecteur des sartans [24]. Une première

étude portant sur 24 patients hypertendus ayant fait un IC ou AIT confirmait la bonne tolérance du losartan en ne montrant pas de modification du DSC en SPECT après deux semaines d'utilisation [25]. L'étude ACCESS était une étude contrôlée randomisée en double insu, comparant le candésartan à un placebo durant les sept jours suivant l'admission, réalisée chez des patients hypertendus ayant un déficit moteur secondaire à un IC. Tous les patients ont été traités par candésartan après le septième jour. L'étude fut interrompue après 342 inclusions (sur les 500 prévues) pour cause de futilité devant l'absence de différence observée sur le critère primaire de jugement (score de Barthel à trois mois). Un effet positif du candésartan fut cependant observé concernant la mortalité et les événements vasculaires à 12 mois. Il est intéressant de noter que la PA n'était pas différente à j7 ou à trois mois [26]. Une étude post hoc de l'étude PROFESS portant sur les 1 360 patients randomisés dans les 72 heures après un IC n'a pas montré de différence sur le score de Rankin à un mois entre telmisartan 80 mg et placebo, mais la baisse de PA observée était très modeste [27]. Enfin, l'étude SCAST, essai randomisé en double insu ayant comparé le candésartan à un placebo chez 2 029 patients hypertendus (PAS < 140 mmHg) dans les sept jours suivant un AVC (85 % IC et 15 % HIC), n'a montré aucun bénéfice à six mois (décès vasculaire, AVC, infarctus du myocarde, pronostic) [28]. Les principales limites de l'étude SCAST sont l'absence d'objectif de PA sous traitement, une différence minime de PA observée entre les deux groupes, un délai possiblement trop long entre les symptômes et l'inclusion (30 heures), et le caractère hétérogène de la population (IC et HIC). Cependant, elle ne montre aucun signal en faveur d'un bénéfice.

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Trois études portant sur un total de 49 patients hypertendus à la phase aiguë d'un IC ont montré l'innocuité du captopril et du périmdopril qui diminuaient la PA sans modifier le DSC (évaluation par Doppler ou SPECT) [29-31]. Deux études contrôlées portant sur 98 patients ayant comparé le lisinopril à un placebo n'ont pas montré d'impact significatif sur le pronostic (score de Rankin à trois mois et décès/dépendance à deux semaines) [20,32].

Diurétiques

Un seul diurétique thiazidique, le bendrofluzide, a été évalué à la phase aiguë de l'IC et n'a pas montré d'impact sur la PA ni de modification du DSC au Doppler [33,34].

Une revue Cochrane des essais thérapeutiques contrôlés randomisés portant sur les traitements antihypertenseurs administrés dans la première semaine suivant un IC ou une HIC (12 études, 1 153 patients) a indiqué que les données étaient insuffisantes pour conclure à un effet sur le pronostic

[35]. Ainsi, malgré un nombre relativement important d'études, dont certaines randomisées, il n'existe actuellement pas de preuve formelle en faveur du bénéfice d'une baisse de la PA à la phase aiguë d'un IC.

Bénéfice d'une élévation de la pression artérielle

Les hypotensions sont rares à la phase aiguë d'un IC. Ainsi, parmi les 17 398 patients de l'étude IST, seuls 5 et 18 % avaient une PAS respectivement inférieure à 120 et 140 mmHg [36]. Le déficit clinique initial résulte d'une zone infarctée et d'une zone de pénombre. Cette dernière zone correspond à du tissu cérébral où le DSC est compris entre 10 et 25 ml/100 g assurant une survie des cellules sans permettre un fonctionnement cellulaire normal. À noter qu'il existe une autre zone appelée oligémie correspondant à des valeurs du DSC comprises entre 25 et 50 ml/100 g permettant un fonctionnement cellulaire normal, donc sans traduction clinique, mais néanmoins à risque d'aggravation ultérieure. Ainsi, une élévation induite de la PA pourrait être indiquée afin d'éviter la transformation de la pénombre en nécrose en maintenant une PPC et donc un DSC suffisant.

Plusieurs études réalisées chez l'animal ont montré qu'une élévation induite de la PA était susceptible de réduire le volume lésionnel [37–39]. Un premier essai clinique a porté sur six patients ayant une aphasie secondaire à un IC. L'élévation médicamenteuse de la PA a entraîné une amélioration des troubles du langage et de l'hypoperfusion périlésionnelle des aires 22 et 37 de Brodmann (à l'IRM de perfusion) [40]. Par la suite, trois essais contrôlés randomisés (sur sept études) ont montré un effet positif de l'élévation de la PA sur le pronostic [41–43]. Une revue portant sur l'hypertension induite à la phase aiguë de l'IC, incluant 12 études et 319 patients a été réalisée en 2006. Les molécules les plus utilisées étaient la phényléphrine (32 %), la norépinéphrine, la dobutamine et la dopamine. Une méta-analyse des études était impossible. Néanmoins, cette revue a montré que l'hypertension induite était bien tolérée mais que son efficacité restait à prouver [44]. Dans une étude rétrospective ayant comparé un groupe témoin ($n = 54$) et un groupe avec hypertension induite ($n = 46$), il n'y avait pas de différence sur le score NIHSS à la sortie. À noter que seulement 35 % des malades ont réellement augmenté leur PAM de 10 à 20 % [45].

En lien avec cette problématique, la question de maintenir ou d'interrompre un traitement hypotenseur (prescrit au long cours) à la phase aiguë d'un IC reste controversée. L'étude COSSACS qui a comparé la stratégie d'arrêt versus maintien dans les 48 heures d'un IC ou d'une HIC a été interrompue avant la fin, après l'inclusion de 763 patients, en raison d'un recrutement insuffisant [46]. Les patients chez qui le traitement était maintenu ont eu une PA significativement plus basse en moyenne (–13 mmHg pour la PAS et –8 mmHg pour la PAD). À deux semaines, le risque

de décès ou de dépendance ne différait pas entre maintien et arrêt (risque relatif = 0,86 ; intervalle de confiance 95 % [IC 95 %] : 0,65–1,14), et il n'y avait aucune différence de mortalité à six mois. L'arrêt prématuré de l'étude rend l'interprétation difficile en raison du manque de puissance.

Pression artérielle et thrombolyse

Le traitement thrombolytique par rt-PA intraveineux a constitué une avancée majeure dans la prise en charge de l'IC [47,48]. Ce traitement est toutefois associé à un risque accru d'HIC et ce risque est associé à une élévation de la PA. Ainsi, des analyses secondaires des études d'essais thérapeutiques sur la thrombolyse et plusieurs études observationnelles ont montré une relation entre PA élevée avant la thrombolyse et risque d'hémorragie cérébrale grave [49–51]. Cependant, dans le très grand registre international de phase IV (SITS-ISTR) portant sur 11 080 patients traités par rt-PA pour un IC, l'administration de traitement hypotenseur avant la thrombolyse ne modifiait pas le pronostic [17]. Une revue rétrospective portant sur 50 patients ayant nécessité un traitement hypotenseur avant la thrombolyse pour atteindre la valeur seuil de 185/110 mmHg n'a pas montré de différence en termes de pronostic et de transformation hémorragique [52]. En pratique, un contrôle plus strict de la PA est recommandé chez les patients devant recevoir un traitement par rt-PA (Tableau 1). Le traitement ne peut être administré si la PA est supérieure à 185/110 mmHg.

Hémorragie intracérébrale

Les HIC ne représentent que 15 % des AVC mais ont un pronostic plus sombre avec une mortalité supérieure à 30 % à un an [53]. Elles sont classées en HIC spontanées (80 %) surtout en lien avec l'HTA et l'angiopathie amyloïde, et en HIC secondaires (20 %) regroupant par exemple les coagulopathies, les malformations vasculaires ou les tumeurs [54]. Une élévation de la PA est là aussi très fréquemment observée à la phase aiguë : ainsi 75 % des patients ont une PAS supérieure à 140 mmHg [55].

Bénéfice de maintenir une pression artérielle élevée

Le rationnel pour maintenir une PA élevée à la phase aiguë d'une HIC repose essentiellement sur l'hypothèse d'une zone d'oligémie identique à la pénombre ischémique au pourtour de l'hématome qui serait susceptible de se transformer en nécrose en cas de chute du DSC de manière similaire à ce qui est observé dans l'IC.

Si deux études réalisées chez l'animal ont montré une réduction globale du DSC au cours des HIC, plus marquée au niveau des régions adjacentes à l'hématome, tous les résultats ne sont pas concordants [56,57]. En effet, une étude

Tableau 1 Prise en charge médicamenteuse de la pression artérielle au cours d'une thrombolyse intraveineuse par rt-PA ou d'une revascularisation intra-artérielle**Avant la thrombolyse, si la PAS > 185 mmHg et/ou la PAD > 110 mmHg**

Labétalol 10 à 20 mg i.v. administré en 1 à 2 minutes, pouvant être répété une fois

Ou

Nicardipine IV : débiter à 5 mg/min, puis augmenter par paliers de 2,5 mg/h toutes les 15 minutes sans dépasser 15 mg/h. Quand l'objectif tensionnel est atteint, diminuer à 3 mg/h

Au cours de la thrombolyse ou d'une revascularisation intra-artérielle

La PA doit être contrôlée toutes les 15 minutes durant la thrombolyse et les 2 heures suivantes puis toutes les 30 minutes durant 6 heures, puis toutes les heures durant 16 heures

Si la PAS est comprise entre 180 et 230 mmHg ou la PAD entre 105 et 120 mmHg, labétalol 10 mg IV en 1 à 2 minutes, suivi d'une IVSE entre 2 et 8 mg/min

PAS > 230 mmHg ou PAS entre 121 et 140 mmHg

Labétalol 10 mg i.v. suivi de 2 à 8 mg/min à la seringue électrique

Ou

Nicardipine 5 mg/h à la seringue électrique puis augmenter par paliers de 2,5 mg/h toutes les 15 minutes sans dépasser 15 mg/h

Recommandations de l'American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council – 2007.

PA : pression artérielle ; PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique ; IV : intraveineux.

réalisée chez le chien a montré une augmentation de la PA et de la pression intracrânienne mais pas de modification du DSC au pourtour de l'hématome [58].

Les études réalisées chez l'homme sont aussi discordantes. Trois études ont montré une altération du DSC au pourtour de l'hématome dans les 24 heures suivant une HIC. La première réalisée chez 12 patients a montré l'équivalent d'une zone de pénombre ischémique en IRM chez la moitié d'entre eux [59]. La deuxième portant sur 21 patients a révélé une zone d'oligémie en IRM si le volume de l'hématome était supérieur à 15 ml [60]. Enfin, une analyse par TEP chez 19 patients a observé une diminution du DSC mais sans ischémie [61]. Trois autres études utilisant l'IRM ou le scanner portant sur un total de 47 patients n'ont pas montré de modification du DSC au pourtour de l'hématome [62–64]. Ainsi, l'existence d'une zone d'oligémie au pourtour de l'hématome n'est actuellement pas confirmée. Ce postulat physiopathologique est néanmoins, en grande partie, à l'origine des recommandations actuelles.

Bénéfice d'abaisser la pression artérielle

Environ 38 % des patients ayant un HIC vont avoir une augmentation du volume de l'hématome dans les 24 premières heures dont 20 à 25 % dans la première heure [65,66]. Ainsi, le principal argument pour faire baisser la PA à la phase aiguë d'une HIP serait de diminuer le risque initial d'expansion du volume de l'hématome. Deux études rétrospectives ayant comparé les patients avec augmentation de volume de l'hématome à ceux ayant un hématome stable ont montré une association entre la PA initiale et l'expansion de l'hématome [67,68]. Cependant, une étude rétrospective portant sur

105 patients a montré un excès de mortalité à la sortie en cas de baisse rapide de la PA dans les 24 premières heures chez les patients ayant une HIC [69]. Dans une analyse post hoc de l'étude ICH, aucune relation entre PA et augmentation de volume de l'hématome à la première (98 patients) et à la 20^e heure (65 patients) n'a été trouvée après une analyse multivariée [70]. Une petite étude a mesuré chez 14 patients avec HIC le DSC en PET avant et après l'administration d'un hypotenseur (nicardipine ou labétalol) avec pour objectif de diminuer la PA de 15 %. Il n'a pas été observé de modification du DSC global et en périphérie de l'hématome, ce qui est en faveur d'une préservation de l'autorégulation [71]. Néanmoins, si une relation semble exister entre PA élevée et augmentation de l'hématome et mauvais pronostic, le lien de causalité n'est pas clairement établi.

L'essai randomisé Interact a comparé deux objectifs tensionnels chez des patients avec HIC spontanée et PA initiale comprise entre 150 et 220 mmHg : PAS inférieure à 180 mmHg ($n = 201$) et PAS inférieure à 140 mmHg ($n = 203$). L'augmentation relative du volume de l'hématome était de 36,3 % dans le groupe témoin versus 22,6 % dans le groupe intensif ($p = 0,04$), mais après ajustement (notamment sur le volume initial de l'hématome), la différence n'était plus significative ($p = 0,06$). À 90 jours, il n'y avait pas de différence sur le critère secondaire clinique (décès et Rankin à 90 jours) [72]. Ces résultats encourageants ont conduit à mettre en place un essai international (Interact-2) de plus grande envergure pour tester cette stratégie [73]. Atach est une étude pilote ayant pour objectif d'évaluer la faisabilité et l'innocuité d'une baisse de la PA par nicardipine IV chez 60 patients à la phase aiguë d'une HIC, en comparant trois cibles tensionnelles. Une proportion plus importante de détériorations

neurologiques et d'expansion de l'hématome fut observée lors de la baisse de la PA. Il faut noter que seuls 59 % des patients du bras (110–140) mmHg ont atteint cet objectif [74].

Ainsi, le bénéfice d'une baisse active de la PA et sa valeur cible théorique au cours d'une HIC demeurent incertains, mais il semble que cela n'aggrave pas le pronostic.

Synthèse des recommandations

Les recommandations de l'American Heart Association et de l'American Stroke Association sont les suivantes [75–78].

Infarctus cérébral

- Une réduction prudente de la PA est recommandée chez les patients présentant une hypertension sévère, supérieure à 220 mmHg de systolique et/ou 120 mmHg de diastolique, mesurée à plusieurs reprises. Une baisse de la PA doit aussi être proposée en cas d'association avec d'autres pathologies (insuffisance cardiaque sévère, dissection aortique, encéphalopathie hypertensive) ;
- l'utilisation de traitements hypotenseurs est autorisée avant une thrombolyse. Celle-ci ne peut être débutée que si la PA est stabilisée et inférieure ou égale à 185/110 mmHg. Lors des 24 heures suivantes, la PA doit être maintenue en deçà de 180/105 mmHg ;
- en l'absence de données fiables, le choix des molécules repose sur un consensus. Les molécules à utiliser sont en priorité le labétalol et la nicardipine ;
- la baisse de la PA doit se faire progressivement avec une surveillance rapprochée avec des paliers ne devant pas excéder 10 à 20 % de la PA initiale ;
- l'utilisation de traitements vasopresseurs n'est pas recommandée mais peut être proposée dans des situations exceptionnelles ;

- en cas d'antécédent d'hypertension, les traitements antérieurs peuvent être repris après 24 heures si le patient est stable ;
- en l'absence de données spécifiques, il est recommandé d'utiliser les mêmes objectifs tensionnels en cas de recanalisation par voie intra-artérielle.

Hémorragie intracérébrale

Une baisse de la PA est recommandée si elle est supérieure à 180/105 mmHg ou si la PAM est supérieure à 130 mmHg (Tableau 2).

Une baisse plus importante de la PA ne se justifie actuellement qu'en cas d'augmentation du volume de l'hématome, ou de situation à risque majeur (dissection aortique, éclampsie, encéphalopathie hypertensive) [4].

Conclusion

Nous manquons, actuellement, cruellement de données scientifiques fiables pour définir la prise en charge de la PA à la phase aiguë d'un AVC, à l'exception de la thrombolyse intraveineuse par rt-PA où un contrôle strict de la PA semble primordial. Les études dont nous disposons sont majoritairement de petite taille, utilisent souvent des critères de jugement intermédiaires et sont parfois contradictoires. Ainsi, la valeur cible de la PA au cours des premiers jours d'un IC ou d'une HIC et les molécules les plus adaptées demeurent inconnues. Les recommandations actuelles reposent plus sur des données physiopathologiques et des accords d'experts que sur les résultats des études cliniques. Les différents essais thérapeutiques en cours permettront peut-être d'éclaircir cette étape essentielle de la prise en charge à la phase aiguë d'un AVC.

Tableau 2 Prise en charge médicamenteuse de la pression artérielle au cours d'une hémorragie intracérébrale

Si la PAS > 200 mmHg ou la PAM > 150 mmHg

Traitement hypotenseur par voie intraveineuse avec contrôle de la PA toutes les 5 minutes

Si la PAS > 180 mmHg ou la PAM > 130 mmHg et preuve d'hypertension intracrânienne

Monitoring de la PIC et traitement hypotenseur par voie intraveineuse pour maintenir une pression de perfusion cérébrale > 60–80 mmHg

Si la PAS > 180 mmHg ou la PAM > 130 mmHg sans preuve d'hypertension intracrânienne

Traitement hypotenseur par voie intraveineuse avec contrôle de la PA toutes les 15 minutes avec pour objectif une PAM de 110 mmHg ou une PA de 160/90 mmHg

Molécules pouvant être utilisées

Labétalol : bolus de 5 à 20 mg toutes les 15 minutes puis 2 mg par minute

Ou

Nicardipine : 5 à 15 mg/heure

Recommandations de l'American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council – 2010.

PA : pression artérielle ; PAS : pression artérielle systolique ; PAM : pression artérielle moyenne ; IV : intraveineux.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

- Lamy C (2008) Épilepsie et accident vasculaire cérébral. *Rev Neurol (Paris)* 164:841–5
- Bejot Y, Rouaud O, Benatru I, et al (2008) Contribution of the Dijon Stroke Registry after 20 years of data collection. *Rev Neurol (Paris)* 164:138–47
- Zhang H, Thijs L, Staessen JA (2006) Blood pressure lowering for primary and secondary prevention of stroke. *Hypertension* 48:187–95
- Tikhonoff V, Zhang H, Richart T, et al (2009) Blood pressure as a prognostic factor after acute stroke. *Lancet Neurol* 8:938–48
- Qureshi AI (2008) Acute hypertensive response in patients with stroke: pathophysiology and management. *Circulation* 118:176–87
- Lassen NA (1985) Normal average value of cerebral blood flow in younger adults is 50 ml/100 g/min. *J Cereb Blood Flow Metab* 5:347–9
- Aaslid R, Lindegaard KF, Sorteberg W, et al (1989) Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke* 20:45–52
- Kety SS, Schmidt CF (1948) The effects of altered arterial tensions of carbon dioxide and oxygen on cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption of normal young men. *J Clin Invest* 27:484–92
- Brian JE Jr (1998) Carbon dioxide and the cerebral circulation. *Anesthesiology* 88:1365–86
- Girouard H, Iadecola C (2006) Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension, stroke, and Alzheimer disease. *J Appl Physiol* 100:328–35
- Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L (1990) Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 2:161–92
- Hamel E (2006) Perivascular nerves and the regulation of cerebrovascular tone. *J Appl Physiol* 100:1059–64
- Willmot M, Leonardi-Bee J, Bath PMW (2004) High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome: a systematic review. *Hypertension* 43:18–24
- Okumura K, Ohya Y, Maehara A, et al (2005) Effects of blood pressure levels on case fatality after acute stroke. *J Hypertens* 23:1217–23
- Leonardi-Bee J, Bath PMW, Phillips SJ, et al (2002) Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke* 33:1315–20
- Castillo J, Leira R, García MM, et al (2004) Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke* 35:520–6
- Ahmed N, Wahlgren N, Brainin M, et al (2009) Relationship of blood pressure, antihypertensive therapy, and outcome in ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: retrospective analysis from Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR). *Stroke* 40:2442–9
- Barer DH, Cruickshank JM, Ebrahim SB, et al (1988) Low dose beta blockade in acute stroke ('BEST' trial): an evaluation. *Br Med J (Clin Res Ed)* 296:737–41
- Brott T, Lu M, Kothari R, et al (1998) Hypertension and its treatment in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Stroke* 29:1504–9
- Potter JF, Robinson TG, Ford GA, et al (2009) Controlling hypertension and hypotension immediately post-stroke (CHHIPS): a randomised, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Lancet Neurol* 8:48–56
- Ahmed N, Näsman P, Wahlgren NG (2000) Effect of intravenous nimodipine on blood pressure and outcome after acute stroke. *Stroke* 31:1250–5
- Wahlgren NG, MacMahon DG, De Keyser J, et al (1994) Intravenous Nimodipine West European Stroke Trial (INWEST) of Nimodipine in the Treatment of Acute Ischaemic Stroke. *Cerebrovasc Dis* 4:204–10
- Zhang J, Yang J, Zhang C, et al (2012) Calcium antagonists for acute ischemic stroke. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd 1996. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001928.pub2/abstract> (accessed 30 Aug 2012)
- Thöne-Reineke C, Zimmermann M, Neumann C, et al (2004) Are angiotensin receptor blockers neuroprotective? *Curr Hypertens Rep* 6:257–66
- Nazir FS, Overell JR, Bolster A, et al (2004) The effect of losartan on global and focal cerebral perfusion and on renal function in hypertensives in mild early ischaemic stroke. *J Hypertens* 22:989–95
- Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, et al (2003) The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 34:1699–703
- Bath PMW, Martin RH, Palesch Y, et al (2009) Effect of telmisartan on functional outcome, recurrence, and blood pressure in patients with acute mild ischemic stroke: a PROFESS subgroup analysis. *Stroke* 40:3541–6
- Sandset EC, Bath PMW, Boysen G, et al (2011) The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet* 377:741–50
- Nazir FS, Overell JR, Bolster A, et al (2005) Effect of perindopril on cerebral and renal perfusion on normotensives in mild early ischaemic stroke: a randomized controlled trial. *Cerebrovasc Dis* 19:77–83
- Lisk DR, Grotta JC, Lamki LM, et al (1993) Should hypertension be treated after acute stroke? A randomized controlled trial using single photon emission computed tomography. *Arch Neurol* 50:855–62
- Dyker AG, Grosset DG, Lees K (1997) Perindopril reduces blood pressure but not cerebral blood flow in patients with recent cerebral ischemic stroke. *Stroke* 28:580–3
- Eveson DJ, Robinson TG, Potter JF (2007) Lisinopril for the treatment of hypertension within the first 24 hours of acute ischemic stroke and follow-up. *Am J Hypertens* 20:270–7
- Eames PJ, Robinson TG, Panerai RB, et al (2005) Bendrofluzide fails to reduce elevated blood pressure levels in the immediate post-stroke period. *Cerebrovasc Dis* 19:253–9
- Eames PJ, Robinson TG, Panerai RB, et al (2004) The systemic haemodynamic and cerebral autoregulatory effects of bendrofluzide in the subacute post-stroke period. *J Hypertens* 22:2017–24
- Geeganage C, Bath PMW (2008) Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* (4):CD000039
- The International Stroke Trial (IST) (1997) A randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. *Lancet* 349:1569–81
- Hayashi S, Nehls DG, Kieck CF, et al (1984) Beneficial effects of induced hypertension on experimental stroke in awake monkeys. *J Neurosurg* 60:151–7
- Drummond JC, Oh YS, Cole DJ, et al (1989) Phenylephrine-induced hypertension reduces ischemia following middle cerebral artery occlusion in rats. *Stroke* 20:1538–44
- Shin HK, Nishimura M, Jones PB, et al (2008) Mild induced hypertension improves blood flow and oxygen metabolism in transient focal cerebral ischemia. *Stroke* 39:1548–55
- Hillis AE, Kane A, Tuffiash E, et al (2001) Reperfusion of specific brain regions by raising blood pressure restores language functions in subacute stroke. *Brain and Language* 79:495–510
- Hillis AE, Ulatowski JA, Barker PB, et al (2003) A pilot randomized trial of induced blood pressure elevation: effects on

- function and focal perfusion in acute and subacute stroke. *Cerebrovasc Dis* 16:236–46
42. Meier F, Wessel G, Thiele R, et al (1991) Induced hypertension as an approach to treating acute cerebrovascular ischaemia: possibilities and limitations. *Exp Pathol* 42:257–63
 43. Rordorf G, Koroshetz WJ, Ezzeddine MA, et al (2001) A pilot study of drug-induced hypertension for treatment of acute stroke. *Neurology* 56:1210–3
 44. Mistri AK, Robinson TG, Potter JF (2006) Pressor therapy in acute ischemic stroke: systematic review. *Stroke* 37:1565–71
 45. Koenig MA, Geocadin RG, de Grouchy M, et al (2006) Safety of induced hypertension therapy in patients with acute ischemic stroke. *Neurocrit Care* 4:3–7
 46. Robinson TG, Potter JF, Ford GA, et al (2010) Effects of antihypertensive treatment after acute stroke in the Continue or Stop Post-Stroke Antihypertensive Collaborative Study (COSSACS): a prospective, randomised, open, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol* 9:767–75
 47. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group (1995) Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 333:1581–7
 48. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al (2008) Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 359:1317–29
 49. The NINDS t-PA Stroke Study Group (1997) Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. *Stroke* 28:2109–18
 50. Larue V, von Kummer R, Müller A, et al (2001) Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). *Stroke* 32:438–41
 51. Tsvigoulis G, Kotsis V, Giannopoulos S (2011) Intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke: effective blood pressure control matters. *Int J Stroke* 6:125–7
 52. Martin-Schild S, Halleivi H, Albright KC, et al (2008) Aggressive blood pressure-lowering treatment before intravenous tissue plasminogen activator therapy in acute ischemic stroke. *Arch Neurol* 65:1174–8
 53. Dennis MS, Burn JP, Sandercock PA, et al (1993) Long-term survival after first-ever stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 24:796–800
 54. Foulkes MA, Wolf PA, Price TR, et al (1988) The stroke data bank: design, methods, and baseline characteristics. *Stroke* 19:547–54
 55. Qureshi AI, Ezzeddine MA, Nasar A, et al (2007) Prevalence of elevated blood pressure in 563,704 adult patients with stroke presenting to the ED in the United States. *Am J Emerg Med* 25:32–8
 56. Bullock R, Brock-Utne J, van Dellen J, et al (1988) Intracerebral hemorrhage in a primate model: effect on regional cerebral blood flow. *Surg Neurol* 29:101–7
 57. Nath FP, Kelly PT, Jenkins A, et al (1987) Effects of experimental intracerebral hemorrhage on blood flow, capillary permeability, and histochemistry. *J Neurosurg* 66:555–62
 58. Qureshi AI, Wilson DA, Hanley DF, et al (1999) No evidence for an ischemic penumbra in massive experimental intracerebral hemorrhage. *Neurology* 52:266–72
 59. Kidwell CS, Saver JL, Mattiello J, et al (2001) Diffusion-perfusion MR evaluation of perihematomal injury in hyperacute intracerebral hemorrhage. *Neurology* 57:1611–7
 60. Butcher KS, Baird T, MacGregor L, et al (2004) Perihematomal edema in primary intracerebral hemorrhage is plasma derived. *Stroke* 35:1879–85
 61. Zazulia AR, Diringer MN, Videen TO, et al (2001) Hypoperfusion without ischemia surrounding acute intracerebral hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab* 21:804–10
 62. Carhuapoma JR, Wang PY, Beauchamp NJ, et al (2000) Diffusion-weighted MRI and proton MR spectroscopic imaging in the study of secondary neuronal injury after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 31:726–32
 63. Schellinger PD, Fiebach JB, Hoffmann K, et al (2003) Stroke MRI in intracerebral hemorrhage: is there a perihemorrhagic penumbra? *Stroke* 34:1674–9
 64. Hirano T, Read SJ, Abbott DF, et al (1999) No evidence of hypoxic tissue on 18F-fluoromisonidazole PET after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 53:2179–82
 65. Brott T, Broderick J, Kothari R, et al (1997) Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 28:1–5
 66. Kazui S, Naritomi H, Yamamoto H, et al (1996) Enlargement of spontaneous intracerebral hemorrhage. Incidence and time course. *Stroke* 27:1783–7
 67. Ohwaki K, Yano E, Nagashima H, et al (2004) Blood pressure management in acute intracerebral hemorrhage: relationship between elevated blood pressure and hematoma enlargement. *Stroke* 35:1364–7
 68. Kazui S, Minematsu K, Yamamoto H, et al (1997) Predisposing factors to enlargement of spontaneous intracerebral hematoma. *Stroke* 28:2370–5
 69. Qureshi AI, Bliwise DL, Bliwise NG, et al (1999) Rate of 24-hour blood pressure decline and mortality after spontaneous intracerebral hemorrhage: a retrospective analysis with a random effects regression model. *Crit Care Med* 27:480–5
 70. Jauch EC, Lindsay CJ, Adeoye O, et al (2006) Lack of evidence for an association between hemodynamic variables and hematoma growth in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 37:2061–5
 71. Powers WJ, Zazulia AR, Videen TO, et al (2001) Autoregulation of cerebral blood flow surrounding acute (6 to 22 hours) intracerebral hemorrhage. *Neurology* 57:18–24
 72. Anderson CS, Huang Y, Wang JG, et al (2008) Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (Interact): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol* 7:391–9
 73. Delcourt C, Huang Y, Wang J, et al (2010) The second (main) phase of an open, randomised, multicentre study to investigate the effectiveness of an intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT2). *Int J Stroke* 5:110–6
 74. Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) investigators, Qureshi AI, Tariq N, et al (2010) Antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage. *Crit Care Med* 38:637–48
 75. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, et al (2007) Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 38:1655–711
 76. Morgenstern LB, Hemphill JC 3rd, Anderson C, et al (2010) Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 41:2108–29
 77. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee (2008) Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis* 25:457–507
 78. Steiner T, Kaste M, Katse M, et al (2006) Recommendations for the management of intracranial haemorrhage — part I: spontaneous intracerebral haemorrhage. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. *Cerebrovasc Dis* 22:294–316