



**HAL**  
open science

# Cible tensionnelle après un accident vasculaire cérébral : une question non résolue en 2011

Emilie Thiébaud

► **To cite this version:**

Emilie Thiébaud. Cible tensionnelle après un accident vasculaire cérébral : une question non résolue en 2011. Sciences du Vivant [q-bio]. 2011. hal-01733278

**HAL Id: hal-01733278**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733278>**

Submitted on 14 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

## THÈSE

Pour obtenir le grade de

### DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement  
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Emilie THIEBAUT

le 18 Octobre 2011

### CIBLE TENSIONNELLE APRES UN ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL : UNE QUESTION NON RESOLUE EN 2011

Examineurs de la thèse :

M. Xavier Ducrocq	Professeur	Président
M. Patrick Rossignol	Professeur	} Juges
M. Georges Weryha	Professeur	
M. Jean-Marc Boivin	Professeur	



UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1  
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

-----  
**Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE**

**Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE**

**Vice Doyen « Pédagogie » : Professeur Karine ANGIOI**  
**Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD**  
**Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ**  
**Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN**  
**Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT**

**Asseseurs :**

- 1 <sup>er</sup> Cycle :	<b>Professeur Bruno CHENUÉL</b>
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	<b>M. Christophe NEMOS</b>
- 2 <sup>ème</sup> Cycle :	<b>Professeur Marc DEBOUVERIE</b>
- 3 <sup>ème</sup> Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	<b>Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI</b>
« DES Spécialité Médecine Générale »	<b>Professeur Francis RAPHAËL</b>
- Filières professionnalisées :	<b>M. Walter BLONDEL</b>
- Formation Continue :	<b>Professeur Hervé VESPIGNANI</b>
- Commission de Prospective :	<b>Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT</b>
- Recherche :	<b>Professeur Didier MAINARD</b>
- Développement Professionnel Continu :	<b>Professeur Jean-Dominique DE KORWIN</b>

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX  
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====  
**PROFESSEURS HONORAIRES**

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY – Patrick BOISSEL  
Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT  
Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS  
Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH  
Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ  
Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT – Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE  
Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE  
Pierre LEDERLIN Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU  
Denise MONERET-VAUTRIN – Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN  
Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL  
Jean PREVOT - Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL  
Daniel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET – Jean-François STOLTZ –  
Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT  
Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====  
**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS  
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)**

Professeur Bernard FOLIGUET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeur Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUUEL – Professeur Christian BEYAERT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Professeur Ali DALLOUL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)**

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)**

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)**

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine et santé au travail)**

Professeur Christophe PARIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)**

Professeur Henry COUDANE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)**

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT – Professeur Thomas FUCHS-BUDER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation médicale ; médecine d'urgence)**

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)**

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI  
Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE – Professeur Luc TAILLANDIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN  
Professeur Thierry CIVIT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie digestive)**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)**

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur P. MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur Jean-Marc BOIVIN

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)**

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Docteur Aude BRESSENOT

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Docteur Damien MANDRY

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD – Docteur Hélène JEULIN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

**2<sup>ème</sup> sous-section (Médecine et Santé au Travail)**

Docteur Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section (Médecine légale et droit de la santé)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Docteur Nicolas JAY



**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**  
**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)**

Docteur Lina BOLOTINE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)**

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

**50<sup>ème</sup> Section : RHUMATOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Docteur Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénérologie)**

Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)**

Docteur Laure JOLY

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,  
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**3<sup>ème</sup> sous-section :**

Docteur Olivier MOREL

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)**

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

**MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Docteur Elisabeth STEYER

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>ème</sup> section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE**

Monsieur Vincent LHUILLIER

**40<sup>ème</sup> section : SCIENCES DU MÉDICAMENT**

Monsieur Jean-François COLLIN

**60<sup>ème</sup> section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE**

Monsieur Alain DURAND

**61<sup>ème</sup> section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

**65<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA

Madame Nathalie MERCIER

**66<sup>ème</sup> section : PHYSIOLOGIE**  
Monsieur Nguyen TRAN

**67<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE**  
Madame Nadine MUSSE

**PROFESSEURS ASSOCIÉS**  
**Médecine Générale**  
Professeur associé Francis RAPHAEL

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**  
**Médecine Générale**  
Docteur Jean-Louis ADAM  
Docteur Paolo DI PATRIZIO  
Docteur Sophie SIEGRIST  
Docteur Arnaud MASSON

=====

**PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY – Professeur Patrick BOISSEL  
Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ – Professeur Simone GILGENKRANTZ  
Professeur Michèle KESSLER - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN  
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Pierre MONIN (*à c. 1.12.2011*) - Professeur Jean-Pierre NICOLAS  
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL – Professeur Jean-François STOLTZ  
Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Colette VIDAILHET  
Professeur Michel VIDAILHET

=====

**DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Norman SHUMWAY (1972)  
*Université de Stanford, Californie (U.S.A)*  
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)  
*Université Catholique, Louvain (Belgique)*  
Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)  
*Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)*  
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*

Harry J. BUNCKE (1989)  
*Université de Californie, San Francisco (U.S.A)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume Uni)*

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur James STEICHEN (1997)  
*Université d'Indianapolis (U.S.A)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

**A notre Maître et Président de Thèse**

***Monsieur le Professeur Xavier Ducrocq  
Professeur de Neurologie***

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider cette thèse.  
Pour votre disponibilité,  
Pour la qualité de votre enseignement,  
Veuillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance et de notre  
profond respect.

**A notre Maître et Juge**

***Monsieur le Professeur Patrick Rossignol  
Professeur de Thérapeutique***

Pour le plaisir et l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail,  
Veuillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.

**A notre Maître et Juge**

***Monsieur le Professeur Georges Weryha***

***Professeur d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques***

Pour le plaisir et l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail,

Veillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.

**A notre Maître et Directeur de Thèse**

***Monsieur le Professeur Jean-Marc Boivin***

***Professeur des Universités de Médecine Générale***

Pour votre dynamisme et l'énergie que vous consacrez à la recherche en  
Médecine Générale,

Pour votre disponibilité et votre accueil chaleureux,

Veillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

***A mon mari,***

Pour ton soutien, ta patience, ton rire,  
Pour tout ce que tu représentes pour moi,  
Avec tout mon respect et mon amour.

***A mes parents,***

Pour le soutien et la confiance que vous m'avez accordés depuis toujours, et  
tout au long de mes études,  
Avec toute mon affection.

***A mes frères,***

Pour vos encouragements,  
Pour votre humour,  
Avec toute mon affection.

***A mes amis,***

Pour votre soutien,  
Pour tous les moments partagés passés et à venir,  
Avec toute mon amitié.





## SERMENT

*"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.*

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".*



# Table des matières

1. Introduction.....	19
2. Matériel & méthodes .....	21
2.1. Les recommandations .....	21
2.2. Analyse bibliométrique des références des recommandations concernant l'hypertension artérielle .....	24
2.3. Revue de la littérature.....	25
3. Résultats.....	27
3.1. Les recommandations concernant l'hypertension artérielle.....	27
3.1.1. Classification des niveaux de pression artérielle .....	27
3.1.2. Evaluation du risque cardiovasculaire .....	28
3.1.3. Seuil d'intervention et cible tensionnelle .....	28
3.1.3.1 Seuil d'intervention .....	28
3.1.3.2 Cible tensionnelle.....	30
3.1.4. Analyse bibliométrique des références des recommandations concernant l'hypertension artérielle .....	31
3.1.4.1 Références communes à plusieurs recommandations .....	31
3.1.4.2 Langue .....	32
3.1.4.3 Journaux .....	32
3.1.4.4 Dates de publication des références des recommandations.....	34
3.1.4.5 Origine géographique.....	35
3.1.5. La pression artérielle et les AVC en prévention primaire .....	37
3.1.5.1 La cohorte Framingham .....	37
3.1.5.2 MacMahon-90, Collins-90, Collins-94 .....	37
3.1.5.3 HOT.....	38
3.1.5.4 INTERSTROKE.....	39
3.1.5.5 Lewington-02.....	39
3.2. Les recommandations concernant la prise en charge des AVC.....	40
3.3. Prévention secondaire après AVC, sources des recommandations .....	41
3.4. Les données scientifiques en prévention secondaire .....	42
3.4.1. Les essais randomisés contrôlés .....	42
3.4.1.1 Les essais randomisés contrôlés de niveau 1.....	42
PROGRESS.....	42
PATS.....	43
HOPE.....	43
SCOPE .....	44
MOSES .....	44
PRoFESS .....	44
3.4.1.2 Les essais randomisés contrôlés de niveau 2.....	44
Carter-70 .....	44
HSCSG-74.....	45
Eriksson-95, Dutch TIA .....	45
3.4.2. Les méta-analyses et revues systématiques .....	45
Méta-analyse Gueyffier-97 .....	45
Méta-analyse Rashid-03.....	45

Méta-analyse Lawes-04.....	45
Méta-analyse Lakhan-09 .....	46
Méta-analyse Liu-09 .....	46
3.4.3. Publications de niveau 3-4 .....	46
Irie-93 .....	46
Rodgers-96 .....	47
Friday-02.....	48
Chalmers-03: Statement on blood pressure lowering and stroke prevention .....	49
4. Discussion .....	51
4.1. Lecture des recommandations.....	51
4.1.1. Présentation de l'information .....	51
4.1.1.1 Clarté de la HAS et de la JSH .....	51
4.1.1.2 Le "jeu de piste" australien .....	51
4.1.1.3 La BHS, à lire très attentivement .....	51
4.1.2. Des imprécisions, et des questions qui persistent.....	52
4.1.2.1 Quelques imprécisions .....	52
4.1.2.2 Des argumentaires sans conclusion .....	52
4.1.3. Des recommandations hétérogènes .....	52
4.2. La pression artérielle en prévention primaire .....	53
4.2.1. Classification des niveaux de pression artérielle .....	53
4.2.2. Seuil définissant l'hypertension et seuil d'intervention.....	53
4.2.3. Cible tensionnelle .....	54
4.3. Détermination des recommandations .....	55
4.3.1. Références des recommandations.....	55
4.3.2. Argumentaires des recommandations.....	57
4.3.2.1 LASH et NHFA. Seuil : PA normale haute et cible < 130/80 .....	58
4.3.2.2 L'ESH ne se prononce pas.....	58
4.3.2.3 OMS .....	59
4.3.2.4 JNC : pas de recommandation .....	59
4.3.2.5 Diminution de la PA quel que soit le niveau tensionnel .....	59
4.3.2.6 Japon (JSH) et Canada (CHEP et CSS): 140/90.....	60
4.4. PROGRESS, un essai controversé .....	61
4.5. La courbe en J.....	63
4.5.1. Histoire .....	63
4.5.2. La courbe en J existe, mais ne concerne pas les AVC .....	63
4.5.3. HOT, un essai peu contributif.....	64
4.5.4. La courbe en J et les AVC.....	64
4.5.4.1 En prévention primaire .....	64
4.5.4.2 Chez les coronariens.....	65
4.5.4.3 En prévention secondaire après AVC.....	65
4.5.5. Discussions d'experts .....	66
4.6. En pratique .....	68
4.6.1. Comment prendre la tension? .....	68
4.6.2. Atteindre la cible tensionnelle .....	68
5. Conclusion .....	71
6. Tableaux synthétiques des études.....	73
7. Références.....	99

# 1. Introduction

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont la première cause de handicap acquis de l'adulte et la troisième cause de décès en France [1]. Le risque de récurrence est estimé à 10 % la première année, et à 20 à 30 % à cinq ans [2]. L'hypertension artérielle est le principal facteur de risque d'AVC [3]. La diminution de la pression artérielle grâce aux traitements antihypertenseurs permet de limiter le risque de récurrence [4]. A quel niveau de pression artérielle instaurer ces traitements ? Pour quelle cible tensionnelle ? Les praticiens cherchant à faire bénéficier des meilleurs soins à leurs patients, c'est-à-dire avec le meilleur rapport bénéfices/risques selon les données actuelles de la science, peuvent chercher les réponses à leurs questions dans les recommandations de bonnes pratiques professionnelles qui leur sont destinées.

En France, les recommandations de la Haute Autorité de Santé portant sur l'hypertension artérielle sont parues en 2005 [5]. Les recommandations concernant la prévention vasculaire après un AVC, parues en 2008, ne proposent pas la même conduite à tenir [2]. Qu'en est-il des recommandations étrangères ? Se référer à plusieurs recommandations est déstabilisant, car les recommandations sont contradictoires entre elles.

Nous avons fait un état de la question afin d'identifier la stratégie à adopter quant à la pression artérielle chez des patients en prévention secondaire après un AVC. Pour cela nous avons étudié plusieurs recommandations portant sur l'hypertension artérielle et sur les AVC. Après avoir récapitulé les seuils d'intervention et cibles tensionnelles proposés par ces recommandations, nous avons étudié leurs bibliographies et leurs argumentaires. Nous avons également fait une recherche bibliographique pour repérer d'éventuels essais pertinents portant sur la question du seuil d'intervention et de la cible tensionnelle en prévention secondaire après un AVC qui n'auraient pas été mentionnés par les recommandations. Nous n'avons pas discuté les différentes classes médicamenteuses, et nous sommes restés concentrés sur les AVC en dehors de la phase aiguë.

## Abréviations

AHA : American Heart Association  
AIT: Accident ischémique transitoire  
AMT : Automesure tensionnelle  
ASA : American Stroke Association  
ANSF : Australian National Stroke Foundation  
ARA II : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II  
AVC: Accident vasculaire cérébral  
BHS : British Hypertension Society  
CSS : Canadian Stroke Strategy  
ESH : European Society of Hypertension  
ESO : European Stroke Organisation  
HAS : Haute Autorité de Santé  
HTA: Hypertension artérielle  
IDM: Infarctus du myocarde  
IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion  
ISH : International Society of Hypertension  
JNC : Joint National Committee  
JSH : Japanese Society of Hypertension  
LASH : Latin America Society of Hypertension  
MAPA : Mesure ambulatoire de la pression artérielle  
NHFA : National Heart Foundation of Australia  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
PA: Pression artérielle  
PAD: Pression artérielle diastolique  
PAS: Pression artérielle systolique  
RCP : Royal College of Physicians  
SIGN : Scottish Intercollegiate Guidelines Network  
WHO : World Health Organization

## 2. Matériel & méthodes

### 2.1. Les recommandations

Afin de faire un état de la question du seuil d'intervention et de la cible tensionnelle après un AVC, nous avons fait une revue des recommandations disponibles portant sur la prise en charge de l'hypertension artérielle et des recommandations portant sur les AVC et leur prévention secondaire.

Les recommandations de bonne pratique sont définies par la Haute Autorité de Santé comme "des propositions développées selon une méthode explicite pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données. L'objectif est d'informer les professionnels de santé et les patients et usagers du système de santé sur l'état de l'art et les données acquises de la science afin d'améliorer la prise en charge et la qualité des soins."

De multiples acteurs éditent des recommandations au sujet de l'hypertension artérielle et des AVC : organismes généralistes de santé nationaux et internationaux, sociétés savantes spécialisées dans ces questions, institutionnelles ou non.

Plus de 75 sociétés d'hypertension sont répertoriées par l'International Society of Hypertension, et les sociétés de neurologie ou spécialisées dans le domaine neuro-vasculaire sont innombrables.

En ce qui concerne l'hypertension artérielle, nous avons étudié les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) [6] et les recommandations américaines [7], britanniques [8], françaises [5], latino-américaines [9], européennes [10], japonaises [11], australiennes [12], et canadiennes [13, 14] ; ces recommandations sont présentées Table 1. Nous avons observé les seuils d'intervention et les cibles tensionnelles préconisés par ces recommandations dans différentes circonstances cliniques: prévention primaire, diabète, insuffisance rénale, patients âgés, prévention secondaire après AVC.

En ce qui concerne les recommandations portant sur la prévention secondaire après AVC, nous avons consulté celles de la Haute Autorité de Santé [2], du Royal College of Physicians of London (RCP) [15], du Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) [16], de l'European Stroke Organisation (ESO) [17], de l'Australian National Stroke Foundation (ANSF) [18], de Canadian Stroke Strategy (CSS) [19], et les recommandations des American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) [20]. Ces recommandations sont présentées Table 2. Nous avons observé les seuils d'intervention et cibles tensionnelles préconisés par ces recommandations en prévention secondaire après AVC.

Société origine géographique	Date	Titre	Référence	Version précédente	Méthodologie détaillée	Conflits d'intérêts mentionnés
OMS	2003	2003 World Health Organization (WHO)/ International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension	<i>Journal of hypertension</i> 2003 ; 21 : 1983-1992.	1999		✓
JNC Etats-Unis	2003	7th Report of Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure	<i>Hypertension</i> 2003 ; 42 : 1206-1252. <i>JAMA</i> 2003 ; 289 : 2560-2571. <a href="http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/">http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/</a>	1997	✓	✓
BHS Royaume Uni	2004	Guidelines for management of hypertension : report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004—BHS IV	<i>Journal of Human Hypertension</i> 2004; 18 : 139-185.	1999	✓	
HAS <sup>1</sup> France	2005	Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle -Actualisation 2005	<a href="http://www.has-sante.fr">http://www.has-sante.fr</a>	2000 <sup>2</sup>	✓	
LASH <sup>3</sup> Amérique latine	2009	Latin American guidelines on hypertension	<i>Journal of Hypertension</i> 2009 ; 27 : 905-922.	2001		
ESH Europe	2009	Reappraisal of European guidelines on hypertension management : a European Society of Hypertension Task Force document	<i>Journal of Hypertension</i> 2009 ; 27 : 2121-2158.	2007	✓	✓
JSH Japon	2009	The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2009)	<i>Hypertension Research</i> 2009 ; 32 : 3-107.	2004		
NHFA <sup>4</sup> Australie	2010	Guide to management of hypertension 2008-Assessing and managing raised blood pressure in adults-Updated December 2010	<a href="http://www.heartfoundation.org.au">http://www.heartfoundation.org.au</a>	2009		
CHEP Canada	2010	The 2010 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension	<i>Canadian Journal of Cardiology</i> 2010 ; 26 : 241-258.	2009	✓	✓

Table 1. Présentation des recommandations concernant l'hypertension artérielle.

<sup>1</sup> Haute Autorité de Santé

<sup>2</sup> Cette recommandation a été établie par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes)

<sup>3</sup> Latin America Society of Hypertension

<sup>4</sup> National Heart Foundation of Australia



Société Origine géographique	Date	Titre	Référence	Version précédente	Méthodologie détaillée	Conflits d'intérêts mentionnés
HAS France	2008	Prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire ; HAS 2008	<a href="http://www.has-sante.fr">http://www.has-sante.fr</a>	--	✓	✓
RCP Royaume Uni	2008	Intercollegiate Stroke Working Party. <i>National clinical guideline for stroke</i> , 3rd edition. London: Royal College of Physicians, 2008	<a href="http://bookshop.rcplondon.ac.uk/">http://bookshop.rcplondon.ac.uk/</a>	2004	✓	✓
SIGN Ecosse	2008	Scottish Intercollegiate Guidelines Network Management of Patients with Stroke or TIA: assessment, investigation, immediate management and secondary prevention. 2008	<a href="http://www.sign.ac.uk/">http://www.sign.ac.uk/</a>	1997	✓	✓
ESO <sup>1</sup> Europe	2008	Guidelines for Management of ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008	<i>Cerebrovascular Diseases</i> 2008 ; 25 : 457-507.	2000	✓	✓
ANSF <sup>2</sup> Australie	2010	Clinical Guidelines for Stroke Management 2010	<a href="http://www.strokefoundation.com.au/">http://www.strokefoundation.com.au/</a>	2005	✓	✓
CSS <sup>3</sup> Canada	2010	Canadian Best Practice Recommendations for Stroke Care (update 2010)	<a href="http://www.strokebestpractices.ca/">http://www.strokebestpractices.ca/</a>	2006	✓	✓
AHA/ASA Etats-Unis	2011	Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association	<i>Stroke</i> 2011 ; 42 : 227-276.	2008	✓	✓

Table 2. Présentation des recommandations concernant les AVC.

<sup>1</sup> European Stroke Organisation

<sup>2</sup> Australian National Stroke Foundation

<sup>3</sup> Canadian Stroke Strategy

Toutes les recommandations mentionnant leur méthodologie d'élaboration ont été rédigées par un ou plusieurs groupes de travail, à partir des données de la littérature scientifique, et revues par un comité de lecture, dont les membres pouvaient être des experts du domaine, des sociétés savantes, avec l'éventuelle participation d'associations de patients.

Dans ce manuscrit, les références ont été citées sous la forme "nom du premier auteur-date de publication". Toutefois, pour la facilité de lecture, nous avons gardé l'appellation habituelle des essais et études connus sous leur nom d'usage. En ce qui concerne les recommandations présentées ici, nous les avons nommées par l'acronyme de la société qui les a émises. Concernant la HAS dont nous avons étudié deux recommandations, la recommandation concernant l'hypertension artérielle a été nommée "HAS HTA", et la recommandation concernant la prévention vasculaire après AVC a été nommée "HAS AVC".

## 2.2. Analyse bibliométrique des références des recommandations concernant l'hypertension artérielle

Nous avons réalisé une analyse bibliométrique des références des recommandations portant sur l'hypertension artérielle. Chacune de ces recommandations s'appuie sur un nombre important de références. Nous nous sommes donc concentrés sur les recommandations présentes dans la base de données SCOPUS<sup>1</sup>, dont les références peuvent être facilement extraites et analysées. Ces recommandations sont les suivantes:

- OMS, 83 références
- JNC, 387 références
- BHS, 328 références
- ESH, 293 références
- JSH, 742 références
- LASH, 157 références
- CHEP, 59 références

L'ensemble des références de ces sept recommandations forment un corpus de 1569 documents.

Nous avons examiné le nombre de références communes à plusieurs recommandations. Pour ce faire, un traitement automatique a été réalisé à partir des identifiants PubMed (PMID) de chaque référence. Les références non dotées d'identifiants PubMed (donc non référencées dans PubMed) ne sont donc pas considérées dans cette analyse (44 références, soit moins de 3 % du corpus total).

Nous avons complété cette analyse par une étude de différents critères relatifs à ces références : langue, journal, date de publication, origine géographique (pays d'affiliation du premier auteur).

---

<sup>1</sup> SCOPUS est une base de données fournie par l'éditeur Elsevier. Elle couvre près de 18000 titres.

## 2.3. Revue de la littérature

---

Pour effectuer notre revue de la littérature nous avons récapitulé les articles cités par les recommandations dans leurs argumentaires portant sur la question du seuil d'intervention et de la cible tensionnelle après un AVC. Nous avons également effectué une recherche sur le moteur de recherche PubMed, avec les mots-clés suivants dans le titre ou le résumé :

*(blood pressure OR hypertension) AND stroke AND (target OR goal OR threshold)*

Puis nous avons classé les articles obtenus par niveau de preuve, selon la classification établie en 2000 par l'Anaes<sup>1</sup>:

Niveau	Type d'étude
1	Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyses d'essais comparatifs randomisés Analyses de décision basées sur des études bien menées
2	Essais comparatifs randomisés de faible puissance Etudes comparatives non randomisées bien menées Etudes de cohorte
3	Etudes cas-témoins
4	Etudes comparatives comportant des biais importants Etudes rétrospectives Séries de cas Etudes épidémiologiques descriptives

---

<sup>1</sup> Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé



## 3. Résultats

### 3.1. Les recommandations concernant l'hypertension artérielle

#### 3.1.1. Classification des niveaux de pression artérielle

Les recommandations adoptent des classifications différentes des niveaux de pression artérielle. Ces classifications sont détaillées Table 3. La question de l'indication d'un traitement antihypertenseur chez des patients présentant une pression artérielle normale haute étant régulièrement abordée, notamment chez les patients à risque cardiovasculaire élevé, ces différentes classifications sont à prendre en compte dans l'étude des recommandations.

PAS/PAD (mmHg)	ESH, JSH, OMS <sup>1</sup> , LASH, BHS <sup>2</sup>	NHFA <sup>3</sup>	JNC	CHEP	HAS
< 120/ < 80	PA optimale	PA normale			
120 –129/80-84	PA normale				
130-139/85-89	PA normale haute	PA normale haute	Préhypertension	PA normale haute	
140-159/90-99	HTA grade 1				
160-179/100-109	HTA grade 2				
> 180/ > 110	HTA grade 3				
≥ 140 /< 90	HTA systolique isolée				

Table 3. Les classifications des niveaux de pression artérielle.

On observe un consensus à propos des niveaux de pression artérielle définissant l'hypertension artérielle et ses trois grades. Mais de l'OMS qui compte huit niveaux de pression artérielle, à la HAS qui en retient quatre, les classifications varient, essentiellement en ce qui concerne les niveaux de pression artérielle de 120/80 mmHg à 140/90 mmHg. Les recommandations américaines abordent la notion de préhypertension, en soulignant qu'il ne s'agit pas d'une pathologie, mais que cette désignation est choisie pour identifier les individus à haut risque de développer une hypertension artérielle.

<sup>1</sup> L'OMS définit un sous-groupe "limite" qui correspond à une PAS de 140-149 mmHg, associée à une PAD < 90 mmHg.

<sup>2</sup> La BHS définit deux grades au sein de l'hypertension systolique isolée: grade 1 pour PAS 140-159 mmHg et PAD < 90 mmHg, et grade 2 pour PAS ≥ 160mmHg et PAD < 90 mmHg.

<sup>3</sup> Les recommandations australiennes définissent également l'HTA systolique isolée avec large pression pulsée pour une PAS ≥ 160mmHg associée à une PAD < 70 mmHg, considérée comme équivalente à l'HTA grade 3 en termes de risque cardiovasculaire.

### **3.1.2. Evaluation du risque cardiovasculaire**

Toutes les recommandations soulignent l'intérêt d'évaluer le risque cardiovasculaire global des patients, car le niveau de risque influence le diagnostic et la prise en charge de l'hypertension. Les recommandations stratifient le risque en 3 voire 4 niveaux (bas, modéré, haut, voire très haut), qui correspondent au risque de présenter un événement cardiovasculaire fatal ou non fatal à 10 ans (5 ans pour les recommandations australiennes). Il existe deux types d'approches de l'estimation du risque cardiovasculaire individuel : une approche par modélisation mathématique, et une approche par sommation des facteurs de risque ou des situations à risque.

Le syndrome métabolique est régulièrement abordé dans les recommandations, certaines d'entre elles préconisent de le prendre en compte dans l'évaluation des patients hypertendus.

Nous sommes ici restés concentrés sur la question du niveau tensionnel, sans détailler ces notions.

### **3.1.3. Seuil d'intervention et cible tensionnelle**

Les seuils d'intervention et les cibles tensionnelles préconisés par les différentes recommandations portant sur l'hypertension artérielle sont présentés Tables 4 et 5.

#### *3.1.3.1 Seuil d'intervention*

Les seuils d'intervention sont les valeurs de pression artérielle à partir desquelles un traitement antihypertenseur est recommandé. Le traitement antihypertenseur est à instaurer même si seule la PAS ou la PAD est au-delà du seuil.

Le délai d'instauration de ce traitement après le diagnostic d'hypertension artérielle dépend du niveau de pression artérielle et du niveau de risque cardiovasculaire des patients. Il diffère selon les recommandations, qui préconisent un suivi régulier allant de quelques semaines à plusieurs mois avant l'instauration d'un traitement chez les patients à risque vasculaire bas ou modéré.

La plupart des recommandations préconisent de conseiller à tous les patients d'adopter des mesures hygiéno-diététiques en vue d'éviter l'apparition d'une hypertension artérielle chez les normotendus, de diminuer la pression artérielle chez les hypertendus, et de limiter le risque cardiovasculaire des patients. Ces mesures consistent en la pratique régulière d'une activité physique, la limitation des apports sodés, le maintien d'un poids normal, ou une perte de poids en cas de surpoids, une limitation de la consommation d'alcool, un sevrage tabagique chez les patients fumeurs, et un régime alimentaire riche en fruits et légumes, et pauvre en graisses et acides gras saturés.

La mention "NSP" (ne se prononce pas) signifie qu'il est indiqué, dans la recommandation, qu'en raison du manque de données scientifiques disponibles, il n'est pas possible de définir une valeur de pression artérielle seuil ou cible.

La mention "pas clairement précisé" signifie que la recommandation n'aborde pas précisément la question, ou ne précise pas de seuil ou cible.

		Prévention primaire <sup>1</sup>	Diabète	Insuffisance rénale <sup>2</sup>	Age		Prévention secondaire après un AVC <sup>3</sup>
					> 65 ans	> 80 ans	
OMS	2003	≥ 140/90	Pas clairement précisé	Pas clairement précisé	≥ 140/90	Evaluation individuelle	Pas clairement précisé
JNC	2004	≥ 140/90	≥ 130/80	≥ 130/80	≥ 140	Pas clairement précisé	Pas clairement précisé
BSH	2004	≥ 160/90 <sup>4</sup>	≥ 140/90	≥ 140/90	Pas clairement précisé	NSP	Diminution de la PA <sup>5</sup>
HAS HTA	2005	≥ 140/90	≥ 140/90	Pas clairement précisé	Pas clairement précisé		Diminution de la PA <sup>5</sup>
LASH	2009	≥ 140/90	≥ 130/85	Pas clairement précisé	Pas clairement précisé		≥ 130/85
ESH	2009	≥ 140/90	≥ 140/90 <sup>6</sup>	Pas clairement précisé	> 140	> 160 <sup>7</sup>	NSP
JSH	2009	≥ 140/90	≥ 130/80	≥ 130/80	≥ 140/90	Pas clairement précisé	≥ 140/90
NHFA	2010	≥ 150/90 <sup>8</sup>	≥ 120/80 <sup>9</sup>	≥ 120/80	Pas clairement précisé		≥ 120/80
CHEP	2010	≥ 160/100 <sup>10</sup>	≥ 130/80	≥ 140/90 <sup>11</sup>	Prudence avec les patients âgés, fragiles, mais seuils identiques indépendamment de l'âge		≥ 140/90

Table 4. Seuils d'intervention préconisés par les différentes recommandations

<sup>1</sup> Concerne les patients de moins de 65 ans sans antécédents d'événements vasculaires, sans diabète ni insuffisance rénale.

<sup>2</sup> Définie par un débit de filtration glomérulaire < 60ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

<sup>3</sup> Ou un AIT.

<sup>4</sup> La BSH recommande l'instauration d'un traitement en cas de pression artérielle ≥ 160/100 mmHg confirmée sur 4 à 12 semaines. Ce seuil est abaissé à 140/90 mmHg chez les patients présentant un risque cardio-vasculaire ≥ 20 % à 10 ans, selon l'équation de Framingham.

<sup>5</sup> La pression artérielle doit être réduite, que le patient soit initialement normotendu ou hypertendu.

<sup>6</sup> Il apparaît prudent selon l'ESH d'instaurer un traitement chez les patients diabétiques dont la pression artérielle est normale haute (c'est-à-dire 130-139/85-89 mmHg) en cas d'atteinte infra-clinique d'organe cible, notamment en cas de microalbuminurie ou de protéinurie.

<sup>7</sup> Compte-tenu de la grande variabilité interindividuelle de l'état de santé des patients âgés, la décision d'instaurer ou non un traitement antihypertenseur doit se faire sur une base individuelle.

<sup>8</sup> Les recommandations australiennes préconisent l'instauration d'un traitement antihypertenseur chez les patients dont la pression artérielle est ≥ 150/90 mmHg si leur risque cardio-vasculaire est faible (selon les graphiques de calcul du risque australien). Chez les patients dont le risque cardio-vasculaire est ≥ 10 % à 5 ans, le seuil est abaissé à 140/90 mmHg.

<sup>9</sup> Il est recommandé d'instaurer un traitement antihypertenseur chez les diabétiques dont la pression artérielle est normale haute (c'est-à-dire 120-139/80-89 mmHg) à partir de 60 ans, ou en cas de microalbuminurie, ou si leur risque cardio-vasculaire est > 15 % à 5 ans.

<sup>10</sup> Si la pression artérielle est ≥ 140/90 mmHg en moyenne sur 5 consultations, alors le diagnostic d'HTA est porté. Cependant, ces recommandations indiquent qu'un traitement est à instaurer chez les patients dont la pression artérielle est ≥ 160/100 mmHg.

<sup>11</sup> Cette recommandation est de grade C pour une PAS de 140-160 mmHg, et de grade A pour une PAS > 160 mmHg.

### 3.1.3.2 Cible tensionnelle

Les cibles tensionnelles sont les valeurs de pression artérielle en dessous desquelles la pression artérielle doit être abaissée par le traitement antihypertenseur, valeurs pour lesquelles on obtient le plus de bénéfices. La PAS et la PAD doivent être inférieures aux valeurs indiquées.

		Prévention primaire	Diabète	Insuffisance rénale	Age		Prévention secondaire après un AVC
					> 65 ans	> 80 ans	
OMS	2003	<140/90	< 130/80	NSP	<140	Pas clairement précisé	NSP
JNC	2004	< 140/90	< 130/80	< 130/80	Pas clairement précisé	Pas clairement précisé	Pas clairement précisé
BSH	2004	< 140/85 <sup>1</sup>	< 130/80 <sup>2</sup>	< 130/80 <sup>3</sup>	Pas clairement précisé	NSP	Pression artérielle la plus basse tolérée
HAS HTA	2005	< 140/90	< 130/80	< 130/80 <sup>4</sup>	Pas clairement précisé		Pas clairement précisé
LASH	2009	< 140/90 <sup>5</sup>	< 130/80	< 130/80	< 140/90	Pas clairement précisé	< 130/80
ESH	2009	< 140/90 <sup>6</sup>	Diminution de la PA <sup>7</sup>	NSP	< 140	< 150	NSP
JSH	2009	< 130/85	< 130/80	< 130/80	< 140/90	Réduction prudente	< 140/90
NHFA	2010	<140/90 ou moins si toléré	<130/80	< 130/80 <sup>8</sup>	Pas clairement précisé	Pas clairement précisé	< 130/80
CHEP	2010	< 140/90	< 130/80	< 130/80	Pas clairement précisé		< 140/90

Table 5. Cibles tensionnelles préconisées par les différentes recommandations

Malgré quelques points où ces recommandations sont plutôt en accord les unes avec les autres, comme le seuil d'intervention en prévention primaire, voire presque unanimes, notamment en ce qui concerne la cible tensionnelle pour les patients diabétiques ou insuffisants rénaux, il existe de nombreux points contradictoires entre ces recommandations. Nous avons réalisé une analyse bibliométrique de leurs références.

<sup>1</sup> Le niveau de contrôle minimal acceptable recommandé est < 150/90 mmHg.

<sup>2</sup> Le niveau de contrôle minimal acceptable recommandé est < 140/80 mmHg.

<sup>3</sup> Cible abaissée à < 125/75 mmHg en cas de protéinurie ≥ 1g/24 heures.

<sup>4</sup> Cible abaissée à < 125/75 mmHg en cas de protéinurie > 1g/24 heures

<sup>5</sup> Ou moins si cela est toléré.

<sup>6</sup> Il paraît prudent de recommander de diminuer la pression artérielle dans la fourchette 130-139/80-85 mmHg, et peut-être à un niveau proche des valeurs les plus basses de cette fourchette.

<sup>7</sup> La cible < 130/80 mmHg n'est pas étayée par des preuves résultant d'essais cliniques, et est difficile à atteindre pour la majorité des patients. Il apparaît réaliste de rechercher une diminution importante de la pression artérielle, sans indiquer de cible qui ne serait pas prouvée.

<sup>8</sup> Cible abaissée à < 125/75 mmHg en cas de protéinurie > 1g/24 heures



### 3.1.4. Analyse bibliométrique des références des recommandations concernant l'hypertension artérielle

#### 3.1.4.1 Références communes à plusieurs recommandations

L'analyse réalisée à partir des identifiants PubMed fournit les résultats suivants :

- 2 articles sont cités par 6 des 7 recommandations :
  - *Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial* [21].  
Cette étude a cherché à déterminer la cible de PAD optimale chez des patients hypertendus en prévention primaire, et à évaluer l'effet d'un traitement par faible dose d'aspirine chez ces patients.
  - *Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes* [22].  
Cet essai porte sur l'effet néphroprotecteur d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II chez des patients présentant une néphropathie diabétique.
  
- 8 articles sont cités par 5 recommandations :
  - *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)* [23].
  - *Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension* [24].  
Ces essais [23, 24] ont montré un effet bénéfique des traitements antihypertenseurs sur le risque d'AVC et sur le risque cardiovasculaire chez des patients de plus de 60 ans présentant une hypertension systolique isolée.
  - *Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38* [25].  
Cet essai a montré, chez des patients diabétiques de type II, l'effet bénéfique d'un contrôle strict de la pression artérielle sur la survenue des complications du diabète.
  - *Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy* [26].  
Cet essai a comparé un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II au placebo chez des patients présentant une néphropathie diabétique : le losartan était supérieur au placebo concernant la néphroprotection, mais n'était pas supérieur en termes de mortalité totale ni en termes de mortalité cardiovasculaire.
  - *Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack* [27].  
Cet essai a comparé l'effet d'un traitement par perindopril éventuellement associé à un diurétique sur le risque de récurrence d'AVC chez des patients ayant des antécédents cérébrovasculaires.
  - *Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomised trial against atenolol* [28].  
Cet essai a démontré la supériorité d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II comparativement à un  $\beta$ -bloquant en termes d'événements cardiovasculaires chez des patients hypertendus présentant une hypertrophie ventriculaire gauche.
  - *Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies* [29].  
Cette méta-analyse de grande ampleur a montré une relation forte et directe entre la pression artérielle et la mortalité vasculaire, chez les patients d'âge moyen comme chez les patients plus âgés.
  - *Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT)* [30].

Cet essai a comparé des traitements de trois classes médicamenteuses (inhibiteur de l'enzyme de conversion, inhibiteur calcique, et diurétique) chez des patients à haut risque cardiovasculaire, et a montré la supériorité du diurétique thiazidique en termes de protection cardiovasculaire.

- 16 articles sont communs à 4 recommandations.
- 37 articles sont communs à 3 recommandations.
- 144 articles sont communs à 2 recommandations.
- 1318 articles sont cités par une seule des recommandations.

Le corpus des sources communes à plusieurs recommandations est donc très réduit. Seuls 207 articles sont cités par au moins deux recommandations soit 13 % de l'ensemble des articles cités. Les différentes recommandations s'appuient donc majoritairement sur des sources différentes.

Plusieurs points quantifiables peuvent être examinés dans leurs bibliographies : la langue dans laquelle sont publiées les références, les journaux, la date de publication, et le pays d'affiliation du premier auteur.

#### 3.1.4.2 Langue

Ce critère n'est pas discriminant car la quasi-totalité des références est en anglais (1559 sur 1569 soit 99,4 % du corpus total des références). Ceci est vrai pour toutes les recommandations, y compris le JSH, qui cite quelques articles en japonais, mais dont 98,9 % des références sont en anglais.

#### 3.1.4.3 Journaux

L'ensemble des recommandations cite des articles émanant de plus de 150 journaux différents. La Table 6 répertorie les 19 journaux représentant une part de plus de 1 % dans le corpus global des 1569 articles cités.

Dans ces 18 journaux, on distingue :

- des journaux médicaux généraux : *Lancet*, *New England Journal of Medicine*, *Journal of the American Medical Association*, *British Medical Journal*, *Archives of Internal Medicine*, *British Medical Journal*, *Annal of Internal Medicine*
- des journaux spécialisés en :
  - hypertension : *Journal of Hypertension*, *Hypertension*, *Hypertension Research*, *American Journal of Hypertension*, *Journal of Human Hypertension*
  - cardiologie : *Circulation*, *Journal of American College of Cardiology*
  - néphrologie : *Kidney International*, *American Journal of Kidney Diseases*, *Journal of the American Society of Nephrology*
  - neuro-vasculaire : *Stroke*
  - diabétologie : *Diabetes Care*.

	IF <sup>1</sup>	Corpus total	OMS	JNC	BHS	JSH	ESH	LASH	CHEP
Journal of Hypertension	3,98	9,6%	6%	1%	8%	7%	24%	10%	4%
Lancet	33,63	8,2%	11%	8%	18%	6%	13%	8%	12%
Hypertension	6,91	7,7%	5%	6%	8%	7%	6%	6%	4%
New England Journal of Medicine	53,48	7,0%	18%	11%	10%	6%	9%	7%	5%
Circulation	14,43	5,7%	2%	7%	2%	6%	7%	5%	4%
Journal of the American Medical Association	30,01	4,5%	8%	9%	6%	4%	5%	3%	5%
Archives of Internal Medicine	10,64	4,1%	6%	7%	3%	3%	1%	2%	5%
Hypertension Research	2,35	3,8%	0%	0%	0%	8%	1%	0%	0%
British Medical Journal	13,47	3,4%	5%	2%	12%	1%	3%	1%	4%
American Journal of Hypertension	3,13	3,4%	2%	3%	2%	4%	1%	4%	2%
Stroke	5,76	3,0%	0%	2%	3%	4%	1%	1%	0%
Kidney International	6,10	2,2%	0%	1%	1%	4%	1%	0%	0%
Annals of Internal Medicine	16,73	1,8%	4%	3%	2%	2%	2%	1%	0%
Diabetes Care	7,14	1,7%	0%	1%	1%	2%	1%	5%	0%
Journal of Human Hypertension	2,18	1,8%	2%	1%	2%	2%	0%	1%	2%
Journal of the American College of Cardiology	14,29	1,5%	0%	1%	0%	2%	1%	1%	2%
American Journal of Kidney Diseases	5,24	1,1%	0%	1%	0%	2%	1%	1%	0%
Journal of the American Society of Nephrology	8,23	1,1%	0%	0%	0%	2%	2%	1%	0%
Canadian Journal of Cardiology	2,22	1,0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	25%
Autres		27,3%	30%	36%	22%	29%	20%	44%	33%

Table 6. Proportions et facteurs d'impact 2010 des journaux les plus cités parmi les références des recommandations.

Le journal le plus cité, *Journal of Hypertension*, est particulièrement présent dans les recommandations européennes où presque une référence sur quatre est publiée dans ce journal. Ce journal est le journal officiel de la Société Internationale d'Hypertension, et de l'ESH. *The Lancet* est également très représenté, surtout dans les recommandations britanniques et, dans une moindre mesure, européennes. Les recommandations britanniques s'appuient également particulièrement sur *British Medical Journal*, contrairement aux autres recommandations.

*New England Medical Journal* est particulièrement présent dans les recommandations de l'OMS, où 18 % des recommandations sont publiées dans cette revue. *Hypertension Research*, rarement présent dans la plupart des recommandations, est le journal le plus souvent cité dans les recommandations japonaises. Il est à noter que ce journal est la revue officielle de la JSH, et la principale revue de la région Asie-Pacifique consacrée à la recherche clinique. D'autre part, un quart des références des recommandations canadiennes sont issues de *Canadian Journal of Cardiology*.

<sup>1</sup> Facteur d'Impact : une mesure possible de l'"importance" d'une revue scientifique reliée au nombre de citations de ses articles. Les facteurs d'impact donnés ici sont ceux calculés par l'ISI (Institute for Scientific Information) en 2010.

### 3.1.4.4 Dates de publication des références des recommandations

Les figures 1 et 2 représentent la répartition dans le temps des références citées par les recommandations. La figure 1 montre pour chaque recommandation le nombre de références citées par date de publication. On y observe une importante disparité entre les recommandations, en raison d'un nombre de références très variable d'une recommandation à l'autre, et des écarts de date de publication des recommandations.

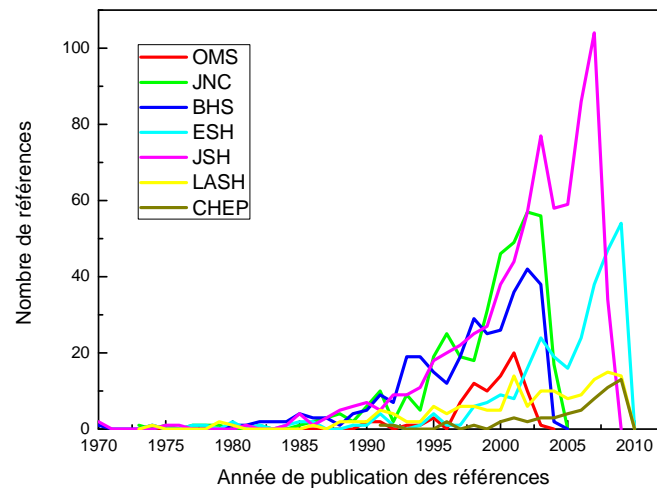


Figure 1. Nombre de références citées, selon leur année de publication

La figure 2 montre la proportion de références citées par les recommandations selon le délai entre leur date de publication et la date de publication de la recommandation. Par exemple, 18,5 % des références citées par les recommandations latino-américaines datent de plus de 15 ans au moment de la publication des recommandations, et 50 % des références citées par les recommandations de l'OMS ont été publiées moins de 4 ans avant la sortie des recommandations.

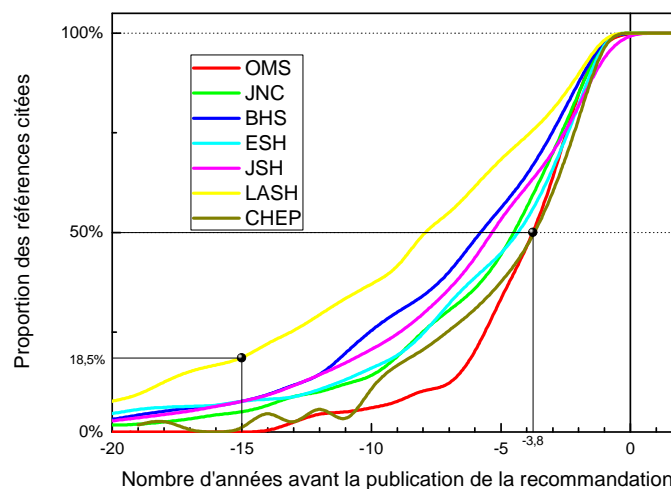


Figure 2. Répartition temporelle des références citées par rapport à la date de publication de la recommandation

L'allure de la répartition temporelle est analogue pour toutes les recommandations. Seule la recommandation latino-américaine a tendance à citer des références plus anciennes.

### 3.1.4.5 Origine géographique

L'origine des différentes références étudiées ici correspond au pays d'affiliation du premier auteur.

	OMS	JNC7	BHS	JSH	ESH	LASH	CHEP
Non déterminé	4	79	34	81	31	24	1
Etats-Unis	33	210	86	174	68	47	14
Canada	6	9	8	23	11	8	32
Royaume Uni	9	22	95	41	36	10	4
Europe Occidentale <sup>1</sup> et Orientale <sup>2</sup>	6	22	21	56	39	11	2
Europe Méridionale <sup>3</sup>	3	8	11	41	46	13	2
Europe Septentrionale <sup>4</sup> (hors UK)	8	15	40	40	29	10	3
Asie – Afrique hors Japon	7	7	5	18	8	4	0
Japon	1	5	6	242	8	0	0
Australie – Nouvelle Zélande	6	10	22	22	15	9	1
Amérique du Sud	0	0	0	4	2	21	0

Table 7. Origine géographique du premier auteur des références citées par les recommandations (nombre de références en valeur absolue)

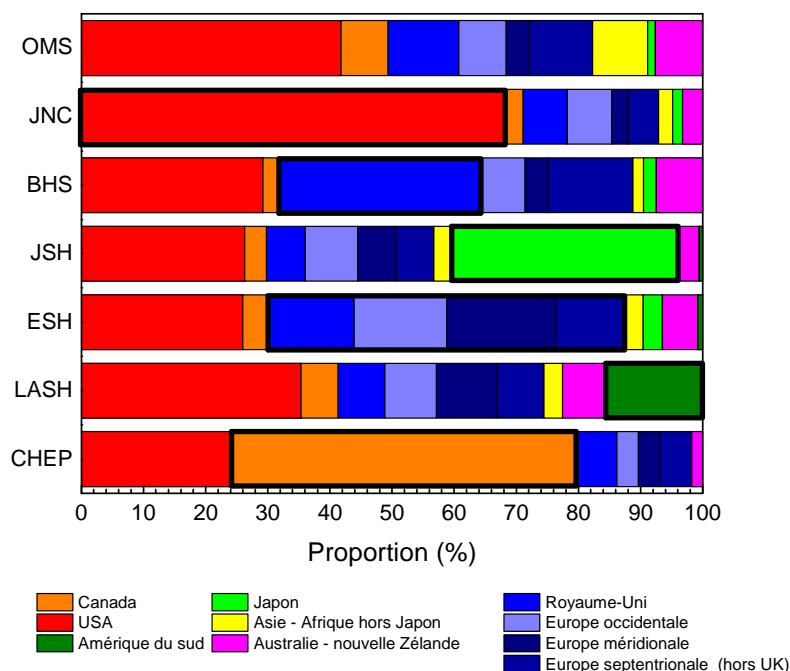


Figure 3. Représentation graphique de l'origine des références. Sont entourées les zones géographiques correspondant à chaque recommandation.

<sup>1</sup> Allemagne, Autriche, Belgique, France, Pays-Bas, Suisse

<sup>2</sup> Pologne

<sup>3</sup> Espagne, Grèce, Italie, Portugal

<sup>4</sup> Danemark, Finlande, Irlande, Islande, Norvège, Suède

Les sociétés à l'origine des recommandations ont visiblement tendance à privilégier, parmi leurs sources, des références dont les auteurs leurs sont géographiquement proches. Ceci est particulièrement évident pour les recommandations japonaises : les articles dont le premier auteur est affilié au Japon représentent en moyenne 2 % des citations des cinq autres recommandations, et 37 % des références des recommandations japonaises. On observe un phénomène similaire pour les recommandations du CHEP, où plus de 50 % des références sont d'origine canadienne. Parmi les références des recommandations du JNC, près de 70 % ont un premier auteur affilié aux Etats-Unis.

### 3.1.5. La pression artérielle et les AVC en prévention primaire

Nous avons rappelé ici, de façon non exhaustive, quelques études importantes portant sur la pression artérielle et la prévention primaire des accidents vasculaires cérébraux.

#### 3.1.5.1 La cohorte Framingham

Les 5 209 hommes et femmes participant à la cohorte Framingham [31] ont été suivis pendant 18 ans. Les analyses réalisées dans cette population ont montré que la pression artérielle est le facteur prédictif d'AVC ischémique le plus puissant. Les patients hypertendus (HTA ici définie comme une PA  $\geq 160/95$  mmHg) ont un risque d'AVC ischémique 5 à 30 fois supérieur aux patients normotendus.

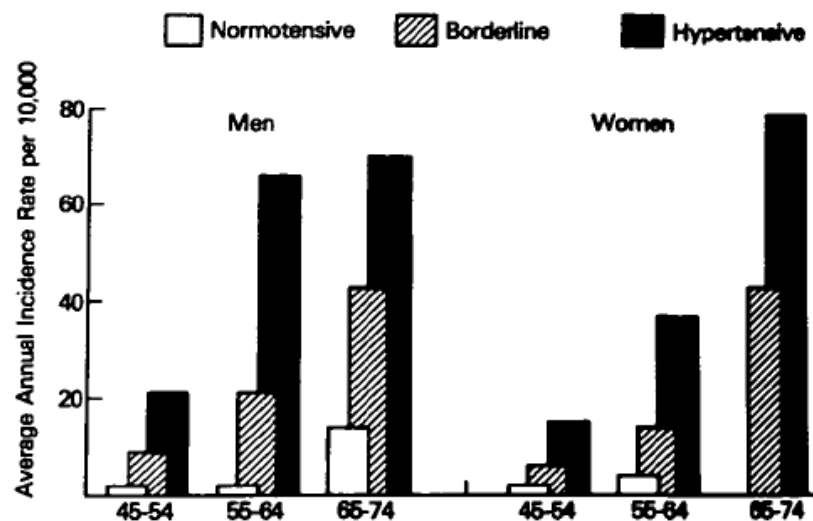


Figure 4. Incidence annuelle moyenne des infarctus cérébraux athéromatoseux selon le statut tensionnel et l'âge. Etude Framingham, suivie d'une durée de 18 ans. Figure extraite de la référence [31].

#### 3.1.5.2 MacMahon-90, Collins-90, Collins-94

Ces trois publications [32, 33, 34] sont des revues d'études observationnelles et d'essais randomisés. Elles montrent une relation log-linéaire entre la pression diastolique moyenne et le risque d'AVC [32, 34] : une PAD plus basse de 5 mmHg est liée à une diminution d'un tiers du risque d'AVC, pour tous les niveaux tensionnels étudiés. La corrélation entre la PAD et la PAS fait que l'on observe une relation similaire entre le risque d'AVC et la PAS.

Les auteurs ont également montré que la diminution de la pression artérielle par des traitements antihypertenseurs est liée à une diminution du risque d'AVC [33, 34]. Sur l'ensemble des essais étudiés, la diminution de PAD dans les groupes traités était de 5 à 6 mmHg, et la diminution du risque d'AVC de 38 % (IC 95 % : 31-45).

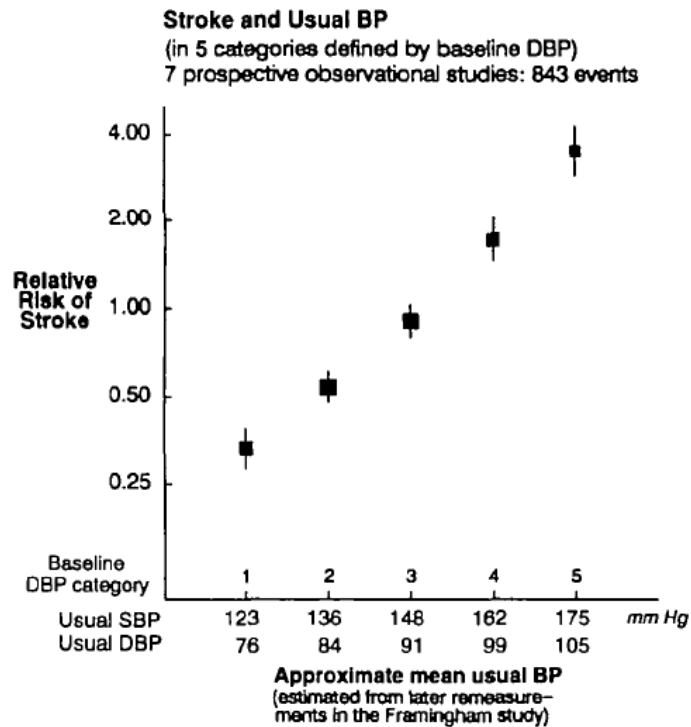


Figure 5. Risque relatif d'AVC pour 5 catégories de pression artérielle, obtenu à partir des résultats combinés d'études prospectives observationnelles. Figure extraite de la référence [34].

### 3.1.5.3 HOT

L'essai HOT [21], prospectif et randomisé, publié en 1998, a évalué l'association entre les événements cardiovasculaires majeurs et trois cibles de PAD :  $\leq 90$  mmHg,  $\leq 85$  mmHg, et  $\leq 80$  mmHg chez 18 790 patients hypertendus sous traitement antihypertenseur pendant 3,8 ans. Il n'y a pas eu de différence significative entre les trois groupes en termes d'événements cardiovasculaires. L'association entre les événements cardiovasculaires majeurs et le niveau tensionnel obtenu sous traitement a également été évaluée. Le taux le plus faible d'événements cardiovasculaires majeurs a été observé pour une pression artérielle de 138,5/82,6 mmHg. Pour la mortalité cardiovasculaire, le nadir correspond à une pression artérielle de 138,8/86,5 mmHg. Le taux le plus faible d'AVC a été observé pour une pression artérielle de 142,2/< 80 mmHg. Il n'a pas été observé d'effet en courbe en J, même dans le sous-groupe ayant des antécédents coronariens, dans les niveaux tensionnels étudiés (jusqu'à 120/70 mmHg). Au total on observe des bénéfices pour des valeurs de pression artérielle  $\leq 140/85$  mmHg ; une diminution plus intensive de la pression artérielle, à des niveaux  $\leq 120/70$  mmHg, n'apporte que peu de bénéfices supplémentaires, mais n'est pas associée à un risque additionnel. Les résultats peu significatifs de cet essai semblent imputables au faible nombre d'événements cardiovasculaires observés durant le suivi, en raison du risque cardiovasculaire global assez bas des patients inclus. Cette étude démontre qu'il est possible d'atteindre les objectifs tensionnels.



### 3.1.5.4 INTERSTROKE

L'étude INTERSTROKE [3] est une étude cas-témoins de grande ampleur qui a cherché à établir l'association entre les facteurs de risques cardiovasculaires et les AVC. Le facteur de risque principal d'AVC est l'hypertension artérielle. Lorsque l'on compare les résultats de cette étude avec INTERHEART [35], qui a fait le même travail avec les infarctus du myocarde, on observe que les facteurs de risque sont les mêmes pour les deux pathologies, mais que l'association est plus ou moins forte entre chaque facteur de risque et les AVC ou les IDM.

### 3.1.5.5 Lewington-02

Cette méta-analyse [29] portant sur 61 études, et un million de patients, a montré que la pression artérielle est fortement et directement reliée à la mortalité totale et à la mortalité vasculaire, sans effet de seuil, jusqu'à au moins 115/75 mmHg. Cette étude a également montré une relation d'allure log-linéaire entre la mortalité par AVC et la PAS, jusqu'à au moins 115 mmHg. Concernant la relation entre la mortalité et la PAD, la relation log linéaire n'existe plus en dessous de 80 mmHg, mais le risque n'augmente pas pour des PAD < 80 mmHg. Cette relation existe pour toutes les classes d'âge étudiées.

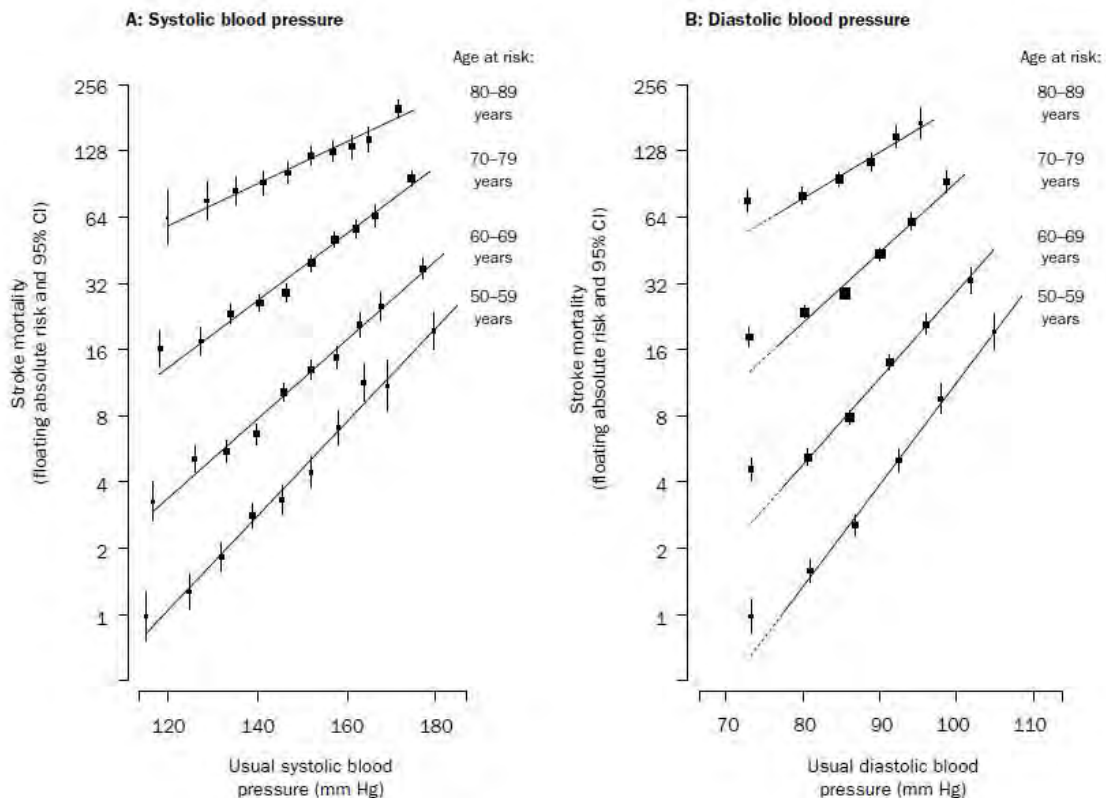


Figure 6. Mortalité par AVC dans chaque catégorie d'âge, par dizaine, versus pression artérielle habituelle au début de la dizaine. Pour la PAD, chaque ligne d'âge ignore le point de gauche (pour un peu moins de 75 mmHg) pour lequel le risque est au-dessus de la ligne de régression.

## 3.2. Les recommandations concernant la prise en charge des AVC

Les seuils d'intervention et cibles tensionnelles préconisés par les recommandations portant sur la prise en charge de l'AVC sont synthétisées Table 8.

		Seuil d'intervention	Cible tensionnelle
HAS AVC	2008	Instauration d'un traitement chez tous les patients, quel que soit le niveau de pression artérielle	<140/90 <130/80 en cas de diabète ou d'insuffisance rénale
RCP	2008	Diminution de la pression artérielle	< 130/80
SIGN	2008	Instauration d'un traitement chez tous les patients, quel que soit le niveau de pression artérielle	<140/85 <130/80 en cas de diabète
ESO	2008	Instauration d'un traitement chez tous les patients, quel que soit le niveau de pression artérielle	Cible incertaine; bénéfice d'une diminution de 10/5 mmHg démontré; PA normale: <120/80 mmHg
ANSF	2010	Instauration d'un traitement chez tous les patients, quel que soit le niveau de pression artérielle	Pas clairement précisé
CSS	2010	≥ 140/90	<140/90 <130/80 en cas de diabète ou d'insuffisance rénale
AHA/ASA	2011	Diminution de la pression artérielle chez tous les patients si cette diminution est jugée pertinente	Cible incertaine; bénéfice d'une diminution de 10/5 mmHg démontré; PA normale: <120/80 mmHg

*Table 8. Seuils et cibles (en mmHg) en prévention secondaire après AVC, selon les recommandations portant sur la prise en charge des AVC*

### 3.3. Prévention secondaire après AVC, sources des recommandations

Les seuils d'intervention et cibles tensionnelles en prévention secondaire après un AVC sont récapitulées Table 9, associées aux publications citées par les recommandations dans leurs argumentaires.

		Seuil d'intervention	Cible tensionnelle	Etudes citées dans l'argumentaire
OMS	2003	Pas clairement précisé	NSP	HOPE, PROGRESS, PATS
JNC	2004	Pas clairement précisé	Pas clairement précisé	LIFE, ALLHAT, PROGRESS, Tzourio-03 [62]
BHS	2004	Diminution de la PA	Pression artérielle la plus basse tolérée	Carter-70, HSCSG-74, PROGRESS, Dutch TIA, Eriksson-95, PATS, HOPE, Rashid-03
HAS HTA	2005	Diminution de la PA	Pas clairement précisé	Rashid-03, Rodgers-96, Gueyffier-97, Chalmers-03
ESO	2008	Instauration d'un traitement chez tous les patients, quel que soit le niveau de PA (classe I, niveau A)	Cible incertaine; bénéfique d'une diminution de 10/5 mmHg démontré; PA normale: <120/80 mmHg	Rashid-03, PATS, HOPE, PROGRESS, JNC, MOSES
HAS AVC	2008	Instauration d'un traitement chez tous les patients, quel que soit le niveau de PA (grade A)	<140/90 <130/80 en cas de diabète ou d'insuffisance rénale (grade B)	AHA/ASA 2006 [63], HOPE, PROGRESS, Rashid-03, Arima-06, Irie-93, Rodgers-96, Friday-02, SCOPE, Trenkwalder-05, MOSES, ACCESS
NHFA	2008	≥120/80	< 130/80	PROGRESS, Chapman-04, Rashid-03
RCP	2008	Diminution de la PA	< 130/80	BHS
SIGN	2008	Instauration d'un traitement chez tous les patients, quel que soit le niveau de PA (grade A)	<140/85 (grade D) <130/80 en cas de diabète	MacMahon-90, Lawes-04, BHS, Rashid-03, PROGRESS, MOSES
ESH	2009	NSP	NSP	PROGRESS, Arima-06, PRoFESS, PATS, ACCESS
JSH	2009	≥ 140/90	< 140/90	Irie-93, PROGRESS, Dutch TIA, PATS, Eriksson-95, HOPE, MOSES, Rashid-03, PRoFESS, AHA/ASA 2006, ESH 2007 [64]
LASH	2009	≥ 130/85	< 130/80	ESH 2007, consenso de hipertensión arterial 2007 [36]
ANSF	2010	Instauration d'un traitement chez tous les patients, quel que soit le niveau de PA	Pas clairement précisé	Lakhan-09, Rashid-03, PRoFESS
CHEP	2010	≥ 140/90	< 140/90	PROGRESS, MOSES, PRoFESS, ONTARGET
CSS	2010	≥ 140(grade C)/90(grade A)	<140/90 (grade C) <130 (grade C)/80 (grade A) en cas de diabète <130/80 en cas d'insuffisance rénale (grade C)	CHEP
AHA/ASA	2011	Diminution de la pression artérielle chez tous les patients si cette diminution est jugée pertinente	Cible incertaine; bénéfique d'une diminution de 10/5 mmHg démontré; PA normale: <120/80 mmHg	Lawes-04, Rashid-03, JNC, Dutch Tia, PATS, HOPE, PROGRESS, Carter-70, HSCSG-74, Eriksson-95, MOSES, PRoFESS.

Table 9 : Seuils d'intervention et cibles tensionnelles en prévention secondaire après un AVC, et études citées dans les argumentaires des recommandations.

## 3.4. Les données scientifiques en prévention secondaire

La recherche dans la base PubMed visant à compléter le corpus de références obtenues dans les argumentaires des recommandations a permis de repérer ces articles non mentionnés par les recommandations: Bosch-02 [37], Liu-09 [38], Vokó-99 [39]. Les principales caractéristiques des essais cliniques abordés ici sont récapitulées Chapitre 6.

### 3.4.1. Les essais randomisés contrôlés

#### 3.4.1.1 *Les essais randomisés contrôlés de niveau 1*

Les publications concernant les essais LIFE [28], ALLHAT [30], et ONTARGET [40] ne fournissent pas suffisamment de données concernant spécifiquement les patients inclus après un AVC. Ces essais n'ont donc pas été sélectionnés ici. Il en est de même pour l'essai ACCESS [41] qui porte sur l'instauration d'un traitement antihypertenseur à la phase aiguë d'un AVC.

#### **PROGRESS**

L'essai PROGRESS [27] a évalué l'effet d'un traitement par perindopril seul ou par l'association perindopril et indapamide, comparativement au placebo, chez des patients ayant des antécédents d'AVC ou d'AIT. Cet essai a montré une diminution de 28 % (IC 95 % : 17-38) du risque de récurrence d'AVC et de 26 % (IC 95 % : 16-34) du risque d'événement cardiovasculaire majeur chez les patients traités, pour une diminution de la pression artérielle de 9/4 mmHg par rapport au placebo. Il n'y a pas eu d'effet sur la mortalité totale. Dans le groupe traité par perindopril seul, où la diminution de pression artérielle était de 5/3 mmHg, il n'y a pas eu d'effet significatif sur le risque de récurrence d'AVC, ni sur le risque d'événement vasculaire majeur.

Les patients ont été classés en deux groupes en fonction de la pression artérielle mesurée à l'inclusion : hypertendus (PAS  $\geq$  160 mmHg et/ou PAD  $\geq$  90 mmHg) et non-hypertendus. Les diminutions du risque d'AVC et du risque d'événement vasculaire majeur avec le traitement actif étaient similaires dans ces deux groupes.

Une analyse secondaire de cette étude (Arima-06) [42] a évalué le bénéfice du traitement antihypertenseur selon le niveau de pression artérielle des patients lors de l'inclusion. Quatre groupes de patients ont été établis pour quatre niveaux de pression artérielle systolique à l'inclusion: PAS < 120 mmHg, PAS comprise entre 120 et 139 mmHg, PAS comprise entre 140 et 159 mmHg, et PAS > 160 mmHg. Dans ces quatre groupes, la diminution de pression artérielle systolique est plus importante, ainsi que la réduction du risque d'AVC, lorsqu'on considère uniquement les patients traités par l'association perindopril-indapamide. Si on s'intéresse à l'ensemble des patients traités, en bi- et monothérapie, il y a une nette tendance à une diminution moindre de la pression artérielle, ainsi que du risque d'AVC, dans les groupes où la pression artérielle systolique initiale est plus basse : la réduction du risque d'AVC est de 39 % (IC 95 % : 21-53) pour les patients ayant une PAS  $\geq$  160 mmHg, 31 % (IC 95 % : 11-46) pour ceux ayant une PAS entre 140 et 159 mmHg. Pour les patients ayant une PAS entre 120 et 139 mmHg, la réduction du risque

d'AVC, de 14 %, n'est pas significative (IC 95 % : -13-35). Il n'existe pas de bénéfice pour les patients inclus avec une PAS < 120 mmHg (RR : 0 ; IC 95 % : -123-55).

Si on s'intéresse à la pression artérielle systolique obtenue sous traitement, on observe une association forte et continue entre l'incidence des AVC et la PAS, sans signe de courbe en J, dans la fourchette de PAS de 112 à 168 mmHg. Il est mentionné que ces résultats sont superposables à ceux obtenus en termes de pression artérielle diastolique obtenue sous traitement, pour des PAD allant de 72 à 102 mmHg.

Une autre analyse secondaire de l'essai PROGRESS (Chapman-04) [43] a montré une diminution du risque de récurrence d'AVC dans le groupe traité que l'AVC initial soit ischémique ou hémorragique. La diminution du risque n'est pas significative quand l'événement initial est un AIT. Cette analyse a également observé le risque de survenue de différents types d'AVC : le traitement antihypertenseur est associé à une réduction de 24 % (IC 95% : 10-35) du risque d'AVC ischémique, et à une réduction de 50 % (IC 95%: 26-67) du risque d'AVC hémorragique.

### **PATS**

L'essai PATS [44] a évalué l'effet d'un traitement par indapamide comparativement au placebo chez des patients ayant des antécédents d'AVC ou d'AIT. Cet essai a montré une diminution du risque d'AVC dans le groupe traité, malgré une diminution modeste de la pression artérielle, de 5/2 mmHg par rapport au placebo. Il n'y a pas eu d'effet sur la mortalité totale.

Ces résultats préliminaires ont été publiés en 1995; l'essai PATS a été analysé à nouveau en 2009 [38]. Les résultats sont cohérents, malgré quelques différences (notamment la réduction absolue du risque d'AVC à 3 ans, de 29 événements pour 1000 patients dans la version 1995, et de 40 événements pour 1000 patients dans la version 2009) non expliquées par les auteurs.

### **HOPE**

L'essai HOPE [45] a étudié l'effet d'un traitement par ramipril comparativement au placebo chez des patients à haut risque cardiovasculaire, dont certains avaient des antécédents d'AVC. Les résultats sont en faveur d'un bénéfice du traitement actif concernant le critère d'évaluation principal composé de la mortalité cardiovasculaire, du risque d'AVC et du risque d'IDM, pour une diminution minime de la pression artérielle (PA moyenne à l'inclusion : 139/79, diminution de 3/3 mmHg dans le groupe traité par ramipril). Un bénéfice significatif concernant le critère d'évaluation principal est également observé dans le sous-groupe de patients ayant un antécédent d'AVC, mais on ne dispose pas de données concernant la pression artérielle de ces patients à l'inclusion ni en fin d'étude, ni concernant la récurrence d'AVC.

Une analyse secondaire de l'essai HOPE (Bosch-02) [37] a évalué l'effet du ramipril en prévention secondaire des AVC. Lorsqu'on s'intéresse à l'ensemble des patients inclus dans l'essai HOPE, les risques relatifs d'AVC, d'AVC fatals, d'AVC non fatals, et d'AVC ou d'AIT sont moindres dans le groupe ramipril. Par contre, concernant les patients ayant un antécédent d'AVC ou d'AIT à l'inclusion, le risque relatif d'AVC est moindre dans le groupe ramipril, mais de façon non significative.

## **SCOPE**

L'essai SCOPE [46] a comparé le candesartan et un placebo chez des patients âgés hypertendus. La diminution de pression artérielle par rapport au groupe contrôle est modeste, et il n'y a pas eu d'effet significatif sur le risque d'AVC ni sur la mortalité cardiovasculaire.

Une analyse *a posteriori* de cet essai (Trendkwalder-05) [47] a observé, dans le sous-groupe de patients ayant présenté un AVC avant l'inclusion, une diminution du risque d'événements vasculaires dans le groupe traité.

## **MOSES**

L'essai MOSES [48] a comparé deux traitements antihypertenseurs chez des patients hypertendus ayant des antécédents d'AVC ou d'AIT. La diminution de pression artérielle était similaire dans les deux groupes. On a observé plus d'événements cardiovasculaires dans un des deux groupes, mais cette différence n'est plus observée si on ne comptabilise que le premier AVC ou AIT présenté par les patients durant le suivi. De même il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes si on ne prend en compte que les AVC, AIT exclus.

## **PRoFESS**

L'essai PRoFESS [49] a évalué le telmisartan comparativement au placebo chez des patients aux antécédents d'AVC. La pression artérielle moyenne était plus basse de 3,8/2,0 mmHg dans le groupe telmisartan que dans le groupe placebo. Il n'y a pas eu de différence significative entre les deux groupes en termes de récurrences d'AVC, ni en termes de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs. De nombreuses hypothèses ont été formulées pour expliquer ce résultat négatif : la petite différence pression artérielle, (en accord avec le résultat obtenu dans PROGRESS où une faible différence chez des patients sous monothérapie n'a pas non plus réduit les événements cardio-vasculaires de façon significative), la courte durée du suivi (2,5 ans), l'usage fréquent de traitements concomitants (tous les patients étaient sous traitement anti-aggrégant plaquettaire et la moitié d'entre eux sous hypolipémiants), l'important abandon de patients durant le traitement, et l'initiation du traitement de façon très proche de l'événement cérébrovasculaire qualifiant [10].

### **3.4.1.2 Les essais randomisés contrôlés de niveau 2**

#### **Carter-70**

Cet essai [50] est le premier essai randomisé à avoir cherché à évaluer l'effet d'un traitement antihypertenseur chez des patients hypertendus ayant présenté un AVC. Il a montré une diminution de la mortalité et des récurrences d'AVC dans le groupe traité. Concernant les patients dont l'hypertension était bien contrôlée par le traitement (PAD 90-100 mmHg et PAS < 160 mmHg), le bénéfice en termes de mortalité était plus important.

### **HSCSG-74**

Cet essai [51] a évalué l'effet d'un traitement antihypertenseur chez des patients hypertendus ayant présenté un AVC. Malgré une diminution conséquente de la pression artérielle de 25/12,3 mmHg, il n'a pas été observé d'effet significatif sur les récurrences d'AVC.

### **Eriksson-95, Dutch TIA**

Ces essais [52, 53] ont évalué l'effet de l'atenolol chez des patients aux antécédents d'AVC ou d'AIT. La diminution de la pression artérielle était modeste et il n'a pas été observé d'effet sur la mortalité ni sur les AVC.

## **3.4.2. Les méta-analyses et revues systématiques**

### **Méta-analyse Gueyffier-97**

Cette méta-analyse [54] a inclus 9 essais (dont Carter-70 [50], HSCSG-74 [51], PATS [44] qui ne concernent que des patients ayant des antécédents d'AVC, et 6 essais incluant des patients à haut risque cardiovasculaire dont certains après un AVC). L'essai PATS [44] représente à lui seul les trois quarts des patients inclus dans la méta-analyse. Le risque relatif de récurrence d'AVC est significativement abaissé (0,72 ; IC 95 % : 0,61-0,85) dans les groupes traités de façon active par rapport aux groupes contrôle, mais la mortalité totale n'est abaissée de façon significative.

### **Méta-analyse Rashid-03**

Cette étude [4] a inclus sept essais cliniques : Carter-70 [50], HSCSG-74 [51], Dutch TIA [53], PATS [44], Eriksson-95 [52], HOPE [45], et PROGRESS [27]. Les essais PATS [44] et PROGRESS [27] représentent à eux seuls les deux tiers des patients comptabilisés dans l'analyse. La réduction de pression artérielle obtenue dans les groupes sous traitement comparativement aux groupes contrôle pendant l'étude est généralement faible (< 10/< 5 mmHg). Le traitement antihypertenseur est associé à des réductions significatives, entre 20 et 25 %, d'AVC, d'AVC non fatals, d'IDM, et des événements vasculaires. On observe une réduction non significative, d'environ 24 %, des AVC fatals. La plupart des essais ont inclus des patients aux antécédents d'AVC hémorragique ou ischémique, ou d'AIT, et ceux-ci ont montré des réductions significatives d'AVC et d'événements vasculaires. Globalement, la diminution de la pression artérielle est associée à une réduction significative en termes d'AVC, d'AVC non fatals, d'IDM, et d'événements vasculaires; un bénéfice non significatif est observé pour les AVC fatals, tandis que la mortalité globale n'est pas modifiée.

### **Méta-analyse Lawes-04**

Cette méta-analyse [55] a étudié l'impact de la diminution de la pression artérielle obtenue par des traitements antihypertenseurs sur les AVC. Ces résultats sont comparés avec une revue des études de cohortes qui ont évalué l'association entre la pression artérielle et les AVC. Les principaux écarts entre la recherche actuelle et les implications cliniques et en santé publique de l'association entre la pression artérielle et les AVC sont aussi discutés.

L'analyse des revues d'études de cohortes conclut à une association entre une diminution de 10 mmHg de la PAS et une diminution du risque d'AVC d'un tiers chez les patients âgés de 60

à 79 ans. Cette association est continue jusqu'à des niveaux de pression artérielle de 115/75 mmHg. Cette proportion s'atténue avec l'âge, mais il existe une association positive persistante pour les octogénaires.

La méta-analyse montre une association entre une diminution de 10 mmHg de la PAS et une réduction du risque d'AVC d'un tiers, chez des patients âgés en moyenne de 70 ans. Cependant, la réduction du risque d'AVC est plus importante avec une diminution plus large de la pression artérielle, ce qui est observé plutôt chez les patients n'ayant pas d'antécédents cérébro-vasculaires : la réduction du risque est de 35 % pour une diminution de PA de 11/5 mmHg chez les patients sans antécédents d'AVC ou d'AIT, et de 22 % pour une diminution de PA de 9/4 mmHg chez les patients ayant des antécédents d'AVC ou d'AIT.

### ***Méta-analyse Lakhan-09***

Cette méta-analyse [56] a inclus dix essais, regroupant 37 737 patients sont inclus dans cette analyse. La diminution de la pression artérielle est associée à une diminution du risque de récurrence d'AVC et à une diminution du nombre d'événements cardiovasculaires, sans effet significatif sur la mortalité totale, ni sur le risque d'IDM.

### ***Méta-analyse Liu-09***

Cette méta-analyse [38] a inclus les études suivantes : PRoFESS [49], PATS [44], Carter-70 [50], HSCSG-74 [51], Dutch TIA [53], Eriksson-95 [52], PROGRESS [27], HOPE [45], SCOPE [46, 47], FEVER [57]. Le risque relatif de récurrence d'AVC est diminué à 0,78 (95 % IC: 0,68-0,90;  $p=0,0007$ ) avec les traitements antihypertenseurs, pour une diminution de 5,1 mmHg pour la PAS et de 2,5 mmHg pour la PAD. Le risque relatif de récurrence d'AVC est 0,63 (95 % IC: 0,54-0,73;  $p < 0,0001$ ) avec les diurétiques et 0,93 (95 % IC: 0,87-1,01;  $p = 0,086$ ) avec les autres classes thérapeutiques.

## **3.4.3. Publications de niveau 3-4**

### ***Irie-93***

Cette étude observationnelle [58] a cherché à déterminer la relation entre le niveau de pression artérielle après un AVC et le risque de récurrence, et à déterminer le niveau tensionnel optimal pour les patients en prévention secondaire après un AVC. Les patients ont été inclus dans les trois mois suivant la survenue d'un AVC. La pression artérielle initiale n'est pas significativement liée à la récurrence d'AVC, sauf pour la PAS si elle est comprise entre 160 et 169 mmHg, où la récurrence est plus importante que pour les patients ayant une PAS entre 150 et 159 mmHg. Concernant la relation entre le risque de récurrence d'AVC et la PAS moyenne durant le suivi, le risque de récurrence d'AVC est le même pour des PAS < 140 mmHg et pour des PAS de 140-149 mmHg, puis le risque augmente de façon linéaire avec la PAS. La relation entre la PAD moyenne durant le suivi et le risque de récurrence d'AVC est en courbe en J : le risque est le plus bas pour une PAD de 80-84 mmHg, et augmente pour des valeurs de PAD inférieures ou supérieures.



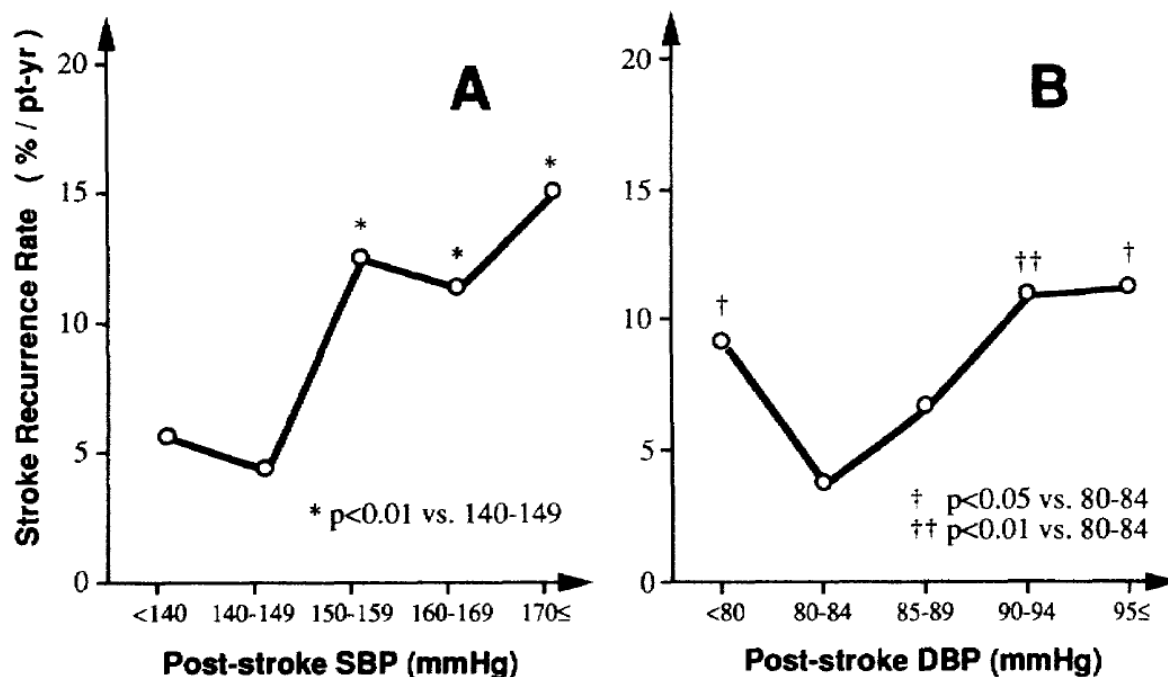


Figure 7. Relation entre le taux de récurrence d'AVC et la pression artérielle (A : PAS, B : PAD). Figure extraite de la référence [58]

### Rodgers-96

Cette étude rétrospective [59] a visé à déterminer le lien entre la pression artérielle et le risque de récurrence d'AVC chez des patients ayant des antécédents d'AVC mineurs. On observe une influence du niveau de pression artérielle initial sur les récurrences d'AVC durant le suivi : plus le niveau de pression artérielle augmente, plus le risque de récurrence d'AVC augmente. Une relation directe et continue est observée entre les pressions artérielles diastolique et systolique habituelles et le risque relatif d'AVC. Chaque diminution de 5 mmHg de PAD est associée à une baisse de 34 % des AVC, et chaque diminution de 10 mmHg de PAS est associée à une baisse de 28 % des AVC. Ces résultats ne montrent pas de relation en courbe en J entre la pression artérielle et le risque d'AVC, et suggèrent que la pression artérielle est un déterminant important du risque d'AVC chez les patients normotendus et hypertendus ayant un antécédent d'AVC mineur.

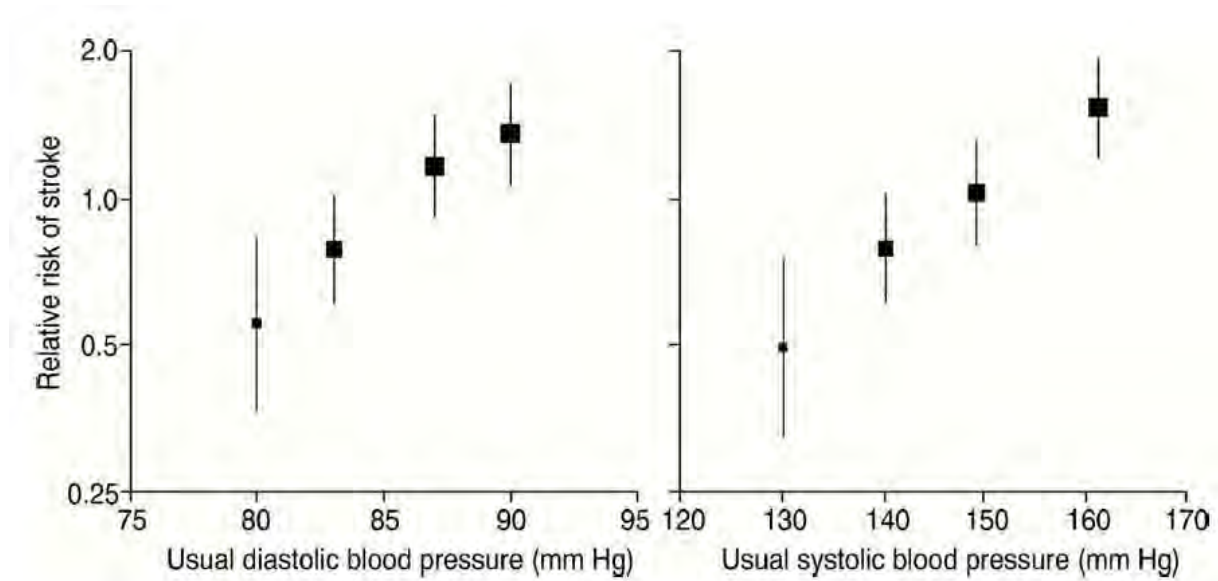


Figure 8. Relation entre risque relative d'AVC et pression artérielle. Figure extraite de la référence [59]

### Friday-02

Cette étude [60] a observé la récurrence des AVC en fonction de la pression artérielle chez des patients inclus dans le premier mois suivant la survenue d'un AVC. Le risque de récurrence d'AVC est le même pour les niveaux de PAD < 60 mmHg, 60-69 mmHg, et 70-79 mmHg. Le risque relatif de récurrence d'AVC pour une PAD  $\geq$  80 mmHg est de 2,4 (IC 95 % : 1,38-4,27) par rapport à une PAD < 80 mmHg. Le risque de récurrence d'AVC est le même pour une PAS < 130 mmHg et pour une PAS de 130-139 mmHg. Le risque dans les groupes dont la PAS est supérieure est augmenté. Le risque relatif de récurrence d'AVC pour les patients dont la PAS est  $\geq$  140 mmHg par rapport aux patients dont la PAS est < 140 mmHg est de 2,4 (IC 95 % : 1,39-4,15). Ce risque est également plus élevé chez les patients présentant une HTA systolique isolée. Il n'a pas été observé de relation en courbe en J entre la pression artérielle et le risque de récurrence d'AVC. L'article conclut "lower is better".

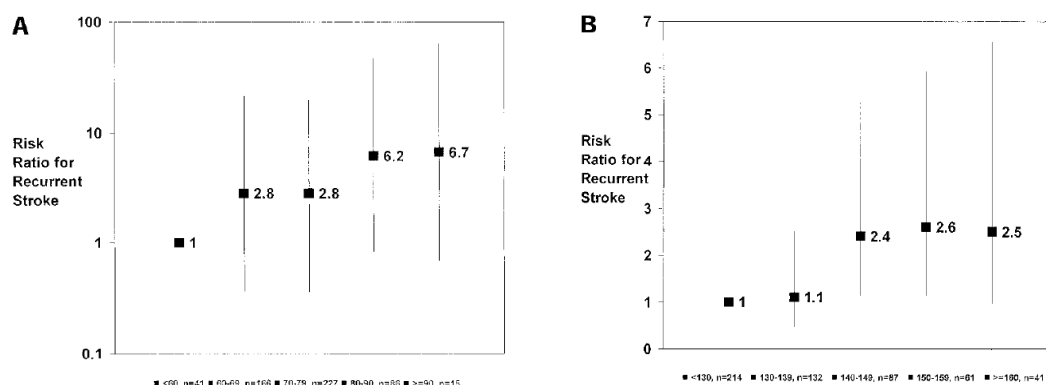


Figure 9. Relation entre la PAD moyenne (A) et la PAS moyenne (B) et le risque de récurrence d'AVC. Les références utilisées pour le calcul du risque selon la PAD et la PAS sont les risques pour une PAD < 60 mmHg, et pour une PAS < 130 mmHg.

### ***Chalmers-03: Statement on blood pressure lowering and stroke prevention***

Cet article [61] est un exposé sur le rôle de la pression artérielle dans la prévention primaire et secondaire des AVC. Il aborde pour la prévention secondaire les essais Carter-70 [50], HSCSG-74 [51], Eriksson-95 [52], DutchTIA [53], PATS [44], PROGRESS [27], et la méta-analyse Gueyffier-97 [54]. La conclusion est qu'il y a moins de preuve du bénéfice de la diminution de la pression artérielle en prévention secondaire qu'en prévention primaire, où les traitements antihypertenseurs diminuent de 30 % le risque d'AVC, mais les résultats sont généralement cohérents avec ceux obtenus en prévention primaire. Des bénéfices du traitement ont été observés chez les patients normotendus.

Ces publications démontrent la forte relation existant entre la pression artérielle et le risque de récurrence d'AVC. Un doute persiste pour des PAD basses, où l'essai Irie-93 [58] a retrouvé une augmentation du risque de récurrence. On a également vu que les traitements antihypertenseurs en prévention secondaire après AVC sont associés à un bénéfice en termes de récurrences d'AVC et de survenues d'événements cardiovasculaires en général. Cependant la mortalité totale n'est pas modifiée de façon significative. Une étude du General Practitioner Research Database [65] a montré des résultats différents. Cette étude a comparé deux groupes de patients ayant des antécédents d'AVC : un groupe sous traitement antihypertenseur et un groupe non traité. La survie à 5 ans a été significativement plus élevée dans le groupe traité. Par contre, la diminution des récurrences d'AVC n'a pas été statistiquement significative. Cependant ces études ne permettent pas de retenir un seuil d'intervention à partir duquel instaurer un traitement, ni la cible tensionnelle ayant le meilleur rapport bénéfices/risques.



## 4. Discussion

### 4.1. Lecture des recommandations

#### 4.1.1. Présentation de l'information

##### 4.1.1.1 Clarté de la HAS et de la JSH

La HAS [2, 5] propose des recommandations bien organisées, sous forme de trois niveaux de lecture : une synthèse, une version détaillée, et un argumentaire. Cependant certains points ne sont pas précisément abordés, notamment les seuils d'intervention.

La JSH [11] présente ses recommandations dans un document d'une centaine de pages, divisé en plusieurs chapitres. Les points importants sont mentionnés au début de chaque chapitre, puis argumentés. Les informations souhaitées sont facilement trouvées, ainsi que leurs justifications.

##### 4.1.1.2 Le "jeu de piste" australien

La NHFA [12] est présentée sous la forme d'un guide pratique, mais l'information souhaitée est parfois difficile à obtenir. Il est nécessaire de parcourir l'ensemble du document, dans le désordre, d'annexes en dépliants, pour trouver la conduite à tenir préconisée dans certaines situations cliniques. Par exemple, la question du seuil d'intervention chez les patients diabétiques n'est pas directement abordée. Page 12, il est recommandé d'instaurer un traitement chez les patients présentant une "condition clinique associée" ou une atteinte d'organe cible en cas de pression artérielle dite normale haute. La définition de la pression artérielle normale haute, ici 120-139/80-89 mmHg, se trouve en annexe, ainsi que les éléments faisant partie des "conditions cliniques associées" et des atteintes d'organe cible. Le diabète est une "condition clinique associée" s'il concerne des patients de plus de 60 ans ou s'il est accompagné de microalbuminurie. Que faire chez un patient plus jeune ne présentant pas de microalbuminurie? Retournons à la page 12 : il est également recommandé d'instaurer un traitement en cas de pression artérielle normale haute chez les patients présentant un risque cardiovasculaire haut. On a donc à rechercher page 16 les grilles de calcul de risque concernant les patients diabétiques, puis estimer le risque en fonction de l'âge, de la pression artérielle systolique et du ratio cholestérol total/ HDL. Pour les patients diabétiques de moins de 60 ans présentant un risque cardiovasculaire modéré ou bas, nous n'avons pas de réponse claire à notre question.

##### 4.1.1.3 La BHS, à lire très attentivement

La BHS [8] présente en introduction un résumé des recommandations, en y abordant la plupart des situations cliniques détaillées ensuite. Certains points sont repris dans des "box", mais il ne faut pas s'y arrêter. En "box 5" page 147, les seuils et cibles sont récapitulés, mais la question des patients aux antécédents cérébro-vasculaires n'est pas reprise ici. On trouve page 164 la "box 10" qui semble synthétiser l'information pour ces patients. Cependant, page 163, on peut lire : "*most patients with established CVD would benefit from BP lowering; hence conventional BP thresholds and targets do not apply (see Box 5), and the lowest BP*

*tolerated is recommended*". Il est donc important d'étudier les recommandations en détail pour ne pas méconnaître certaines informations.

## **4.1.2. Des imprécisions, et des questions qui persistent**

### **4.1.2.1 Quelques imprécisions**

Les recommandations canadiennes du CHEP [13, 14] considèrent les patients ayant une PA moyenne  $\geq 140/90$  mmHg sur 4 à 5 consultations comme hypertendus, mais recommandent un traitement pour une PA  $\geq 160/100$  mmHg chez les patients en prévention primaire. En pratique, doit-on traiter les patients ayant une pression artérielle dans la fourchette 140-160/90-100 mmHg?

Il est difficile de synthétiser et de retenir une information concise du *reappraisal* 2009 de l'ESH [10]. Cette publication préconise une cible tensionnelle de 130-139/80-85 mmHg, en visant plutôt les valeurs basses de cette fourchette, chez tous les patients hypertendus page 2132, et préfère ne recommander aucune cible, mais une diminution conséquente ("*sizeable*") de la pression artérielle chez les patients diabétiques page 2143.

### **4.1.2.2 Des argumentaires sans conclusion**

De nombreux points ne sont pas clairement précisés dans les recommandations. Dans la plupart des cas, la question est abordée, avec un argumentaire parfois riche, mais sans conclusion quant à la conduite à tenir en pratique. C'est par exemple le cas dans le JNC [7], au sujet du seuil et de la cible chez les patients ayant des antécédents cérébro-vasculaires: l'essai PROGRESS est abordé, et le paragraphe en question se termine par cette phrase : "*No significant reduction was present in those on perindopril alone whose BP was only 5/3 mmHg lower than in the control group*". Le clinicien lisant cette recommandation pour améliorer sa pratique peut être déconcerté. Lorsqu'il est mentionné que les données actuelles de la science sont insuffisantes pour donner une recommandation précise, comme le font l'OMS [6], la BHS [8] ou l'ESH [10] sur certains points, le lecteur gagne du temps et peut entendre ces incertitudes.

## **4.1.3. Des recommandations hétérogènes**

D'une recommandation à l'autre, les classifications des niveaux tensionnels sont différentes, y compris la notion de pression artérielle normale, comme on le voit dans la Table 1 récapitulant ces classifications. Les modes d'évaluation du risque cardiovasculaire varient également, ainsi que les éléments définissant l'atteinte d'organes cibles. Il est donc nécessaire à la lecture de chaque recommandation de revoir ces notions pour avoir une bonne compréhension du document. Une fois les recommandations synthétisées, on observe des différences parfois importantes entre les recommandations.

Les recommandations sont, selon la Haute Autorité de Santé, faites pour aider les praticiens à trouver "les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données". A la lecture d'une recommandation isolée, les praticiens peuvent éprouver des difficultés à trouver les informations souhaitées, et des questions peuvent persister. Quand plusieurs recommandations sont synthétisées, comme nous l'avons fait plus haut, les importantes contradictions entre les différentes recommandations laissent les lecteurs dans une grande incertitude.

## 4.2. La pression artérielle en prévention primaire

Historiquement, le traitement de l'HTA se focalisait sur le contrôle de la PAD. Une attention au moins égale est aujourd'hui portée sur le contrôle de la PAS. Ceci est particulièrement pertinent en ce qui concerne la prévention des AVC, où une PAS élevée semble être le facteur de risque le plus important [61, 66].

### 4.2.1. Classification des niveaux de pression artérielle

La relation continue entre le niveau de pression artérielle et le risque cardiovasculaire est continue, constante, et indépendante des autres facteurs de risque cardiovasculaires, à partir de 115/75 mmHg [29]. Les données épidémiologiques actuelles ne permettent pas de définir précisément une valeur seuil définissant l'hypertension artérielle.

La HAS souligne ce point et met en avant l'intérêt de retenir des valeurs "opérationnelles" permettant de guider la prise en charge des praticiens [5], ce qui est en effet important pour que des conduites à tenir globalement claires puissent être retenues, et d'éviter des pratiques pouvant être en opposition avec les données actuelles de la science. Encore faut-il que ces valeurs "opérationnelles" soient pertinentes.

L'impossibilité de préciser une valeur seuil définissant l'hypertension est certainement à l'origine des différences entre les classifications des niveaux de pression artérielle, notamment concernant les niveaux tensionnels inférieurs à 140/90 mmHg. Il existe un consensus entre les différentes recommandations sur le seuil de 140/90 mmHg pour définir l'hypertension artérielle, mais les niveaux inférieurs à ce seuil sont l'objet de diverses classifications : pression artérielle optimale, normale, normale haute, voire préhypertension. La notion de préhypertension est retenue par la recommandation du JNC, qui souligne qu'il ne s'agit pas d'une pathologie [7]. Cette notion est controversée, surtout par certains auteurs qui remettent en cause la valeur seuil définissant l'hypertension classiquement retenue de 140/90 mmHg [67, 68].

### 4.2.2. Seuil définissant l'hypertension et seuil d'intervention

Le seuil définissant l'hypertension et le seuil d'intervention sont identiques pour l'OMS. Auparavant de 160/95 mmHg, il a été abaissé par l'OMS et l'ISH à 140/90 mmHg en 1999 [69]. Toutes les recommandations retiennent ce seuil de 140/90 mmHg pour la définition de l'hypertension, mais certaines ont maintenu un seuil d'intervention pour des valeurs plus élevées, entre 150/90 et 160/100 mmHg [8, 12, 13, 14].

Les auteurs qui remettent en cause le seuil d'intervention proposé par l'OMS soulignent l'absence de preuve d'un bénéfice du traitement antihypertenseur pour une PAS entre 140 et 160 mmHg chez des patients n'étant pas à haut risque cardiovasculaire [67, 68]. L'OMS en 2003, et l'ESH en 2009, ne les contredisent pas et soulignent l'absence de preuve tangible en faveur d'un bénéfice à diminuer les seuils sous 160/90 mmHg, mais gardent le seuil de 140/90 mmHg, les données d'études observationnelles suggérant que les patients pourraient bénéficier d'une diminution de leur pression artérielle si elle est  $\geq 140/90$  mmHg, même s'ils sont à bas risque [6, 10].

Port *et al.* insistent sur la notion de seuil dépendant du sexe et de l'âge, qui permettrait d'éviter de surestimer, ou au contraire de sous-estimer, le risque de certains patients [67]. D'autres auteurs insistent sur la réduction du risque global des patients, et conseillent de ne pas sous-estimer l'importance de ce qui peut sembler être de "triviales" différences de pression artérielle, même à un niveau tensionnel normal haut [70].

L'incertitude au sujet du seuil d'intervention est due à la relation entre le risque cardiovasculaire et la pression artérielle : pour des valeurs élevées, où le risque est élevé, démontrer un bénéfice à diminuer la pression artérielle est plus simple que pour de valeurs de pression artérielle plus basses où les investigateurs ne comptent que peu d'événements cardiovasculaires.

#### **4.2.3. Cible tensionnelle**

De la même façon, comme le soulignent l'OMS et l'ESH, il n'existe pas de preuve irréfutable en faveur de la cible tensionnelle < 140/90 mmHg communément admise chez les patients à risque cardiovasculaire bas et modéré [6, 10]. La *Revue Prescrire* retient également cette cible de 140/90 mmHg, en précisant qu'elle permet vraisemblablement d'éviter quelques événements cardiovasculaires supplémentaires (par rapport à la cible de 150/90 mmHg retenue auparavant) en insistant sur le faible niveau de preuve des données scientifiques disponibles à ce jour [71].

Il existe donc un consensus concernant la cible tensionnelle < 140/90 mmHg chez les patients hypertendus sans complication ni diabète, mais il reste des interrogations quant au seuil d'intervention à retenir.

Concernant le seuil d'intervention et la cible tensionnelle pour les patients en prévention secondaire après un AVC, les recommandations divergent également. Nous avons cherché à comprendre l'origine de ces différences.



## 4.3. Détermination des recommandations

### 4.3.1. Références des recommandations

Les auteurs ont réalisé des revues de la littérature pour élaborer les recommandations. Cependant, il n'y a que très peu de références communes aux différentes recommandations<sup>1</sup>. Nous avons cherché à comprendre l'origine de cette hétérogénéité.

La langue de publication n'a pas été un critère discriminant, car toutes les références citées, à quelques exceptions près, sont des articles en langue anglaise.

Nous avons cherché à savoir si les recommandations avaient utilisé les données les plus récentes de la littérature, en observant la répartition temporelle des références par rapport à l'année de publication des recommandations. Les recommandations latino-américaines ont tendance à utiliser des références un peu plus anciennes que les autres, mais il n'y a globalement pas de différences majeures entre les recommandations.

Les journaux dans lesquels ont été publiées les références des recommandations sont très nombreux. Les journaux à fort facteur d'impact (*Lancet*, *New England Journal of Medicine*, *Journal of the American Medical Association*) sont très prisés par toutes les recommandations. Les journaux américains sont également très représentés; ils représentent à eux seuls plus de la moitié des journaux représentant plus de 1 % des citations des recommandations. Certaines recommandations privilégient clairement le ou les journaux qui leur sont proches : près du quart des références citées par l'ESH provient du *Journal of Hypertension*, son journal officiel; la BHS donne sa préférence au *Lancet* et au *British Medical Journal*, la JSH à *Hypertension Research*, son journal officiel, et le CHEP au *Canadian Journal of Cardiology*.

Nous avons également observé les références en fonction de leur origine géographique, en nous basant sur le pays d'affiliation du premier auteur. Il est clair que les recommandations s'appuient préférentiellement sur des auteurs qui leur sont proches. Ceci est particulièrement évident pour le CHEP, dont plus de la moitié des références sont canadiennes, alors que les références canadiennes ne sont que peu représentées dans les autres recommandations. Il en est de même pour la JSH, dont près du tiers des références sont japonaises.

Les recommandations privilégient les publications de leurs leaders d'opinions locaux. On peut supposer qu'il existe des raisons scientifiques à s'appuyer sur des publications "locales". Le mode de vie, l'alimentation, l'origine ethnique peuvent avoir un poids important dans le risque cardiovasculaire des patients.

Par exemple, la recommandation australienne de la NHFA prévoit des recommandations un peu différentes pour les populations Aborigènes et Torres Strait Islanders, qui sont à plus haut risque cardiovasculaire [12].

La preuve initiale de la relation positive et continue entre la pression artérielle et les AVC a d'abord été faite dans des populations occidentales. Une association similaire a été démontrée dans les populations asiatiques, où cette relation paraît plus forte; cela est

---

<sup>1</sup> Seules les recommandations portant sur l'hypertension présentes dans la base de données SCOPUS ont été l'objet d'une étude bibliométrique.

probablement dû, au moins en partie, à l'incidence plus élevée des AVC hémorragiques dans ces populations [61].

Il paraît cohérent que les recommandations se basent sur des publications portant sur des populations proches des patients auxquels les recommandations se destinent. Cependant cette approche n'est pas explicite dans les recommandations étudiées.

Cette tendance des recommandations à se baser sur les publications des leaders d'opinion locaux est également liée au fait que les leaders d'opinion locaux participent largement à l'élaboration des recommandations. Par exemple, parmi les 20 auteurs les plus cités par l'ESH, 6 ont participé à l'élaboration des recommandations. On observe un fait similaire pour la JSH, où 5 des 20 auteurs les plus cités sont également des auteurs des recommandations. Cependant, il n'est pas illégitime que des experts ayant publié beaucoup d'articles importants fassent référence à leurs propres publications ; par exemple pour les recommandations européennes, des auteurs comme A. Zanchetti ou G. Mancia citent leurs propres publications, mais ils font également partie des 20 auteurs les plus cités par les recommandations japonaises.

### 4.3.2. Argumentaires des recommandations

La Table 10 montre que concernant le seuil d'intervention et la cible tensionnelle en prévention secondaire après AVC, les différentes recommandations ont plus tendance à se baser sur les mêmes références que pour les recommandations portant sur la prise en charge de l'hypertension dans son ensemble. Ceci s'explique par un nombre moins important de publications disponibles à ce sujet dans la littérature. La recherche dans la base PubMed n'a permis de ne retrouver que quelques articles supplémentaires, qui ne sont pas d'un grand impact sur la question [37, 38, 39].

		Carter-70, HSCSG-74	Irie-93	Dutch TIA, Eriksson-95	PATS (1995)	Rodgers-96	HOPE (2000)	PROGRESS (2001)	Rashid-03	Lawes-04	JNC	BHS	MOSES (2005)	Arima-06	AHA/ASA 2006	ESH 2007	PROFESS (2008)	Autres références
OMS	2003				✓		✓	✓										
JNC	2004							✓										Tzourio-03
BHS	2004	✓		✓	✓		✓	✓	✓									
HAS HTA	2005					✓			✓									Gueyffier-97 Chalmers-03
ESO	2008				✓		✓	✓	✓		✓		✓					
HAS AVC	2008		✓			✓	✓	✓	✓				✓	✓	✓			Friday-02 SCOPE
NHFA	2008							✓										Chapman-04
RCP	2008											✓						
SIGN	2008							✓	✓	✓		✓	✓					MacMahon-90
ESH	2009				✓			✓						✓			✓	ACCESS
JSH	2009		✓	✓	✓		✓	✓	✓				✓		✓	✓	✓	
LASH	2009															✓		consenso de hip. art. 2007
ANSF	2010								✓								✓	Lakhan-09
CHEP	2010							✓					✓				✓	ONTARGET
CSS	2010																	CHEP
AHA/ASA	2011	✓		✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓		✓		✓		✓	

Table 10. Les références citées par les recommandations dans les argumentaires portant sur la question du seuil d'intervention et de la cible tensionnelle en prévention secondaire après AVC.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Les zones grisées correspondent aux recommandations qui ne pouvaient pas se baser certaines publications non encore parues lors de l'élaboration des recommandations.

Les recommandations s'appuient sur quelques références dont certaines sont largement partagées, pourtant elles ne préconisent pas toutes les mêmes seuils et cibles.

Nous avons donc étudié leurs argumentaires portant sur la question du seuil d'intervention et de la cible tensionnelle en prévention secondaire après un AVC, pour comprendre l'origine de ces différences.

#### 4.3.2.1 LASH et NHFA. Seuil : PA normale haute et cible < 130/80

Les recommandations latino-américaines [9] et australiennes [12] préconisent l'instauration d'un traitement antihypertenseur en prévention secondaire après AVC dès un niveau de pression artérielle normal haut. Ceci correspond à un seuil d'intervention de 130/85 mmHg pour l'Amérique latine, et de 120/80 mmHg pour l'Australie. En ce qui concerne la cible tensionnelle, ces deux recommandations sont d'accord pour une cible < 130/80 mmHg. L'Australie se base essentiellement sur l'essai PROGRESS [27], en précisant que même les patients dont la pression artérielle initiale est < 140/90 mmHg bénéficient d'un traitement antihypertenseur intensif. En ce qui concerne la cible tensionnelle, l'argumentaire est plus vague: "les cibles tensionnelles sont plus basses que celles précédemment recommandées, car des cibles plus basses sont associées à l'atteinte de niveaux tensionnels plus bas et de meilleurs résultats dans les essais cliniques, et car les résultats cliniques ont été insuffisamment améliorés avec les précédentes recommandations".

L'Amérique latine s'appuie sur les recommandations 2007 de l'ESH [64]. L'ESH 2007 se base sur PROGRESS, et rappelle qu'une réduction de la PA de 147/86 mmHg à 138/82 mmHg est associée à une réduction du risque d'AVC de 28 % et des événements cardiovasculaires majeurs de 26 % dans le groupe actif par rapport au placebo. Des bénéfices cardiovasculaires notables chez les patients normotendus dont la pression artérielle est diminuée à 127/75 mmHg avec le traitement antihypertenseur sont mentionnés. De plus l'analyse secondaire Arima-06 [42] de PROGRESS est citée, en pointant une diminution progressive de l'incidence des récurrences d'AVC jusqu'à une PAS proche de 120 mmHg, et en insistant sur l'association entre l'importance de la diminution de la pression artérielle et l'importance des bénéfices obtenus. L'ESH 2007 souligne également les résultats des essais PATS [44] et PROGRESS [27] où les traitements antihypertenseurs sont associés à un bénéfice même chez les patients initialement normotendus. L'ESH 2007 conclut qu'"une réduction de la pression artérielle représente donc une stratégie de prévention secondaire efficace même quand la pression artérielle initiale est inférieure à 140/90 mmHg" et que "la cible tensionnelle devrait être < 130/80 mmHg".

#### 4.3.2.2 L'ESH ne se prononce pas

Cependant dans le *reappraisal* 2009 [10], l'ESH revoit son argumentaire.

En ce qui concerne le seuil d'intervention, il est ici souligné que dans l'essai PROGRESS, l'HTA est définie par une PAS > 160 mmHg, et que dans l'analyse secondaire Arima-06, la réduction significative des récurrences d'AVC n'est observée que chez les patients dont la PAS initiale est > 140 mmHg. De plus l'ESH 2009 souligne que les valeurs de PAS à l'inclusion ont été rapportées quel que soit le traitement déjà en place, et ne peuvent donc pas être utilisées dans la prise de décision quant à l'instauration d'un traitement antihypertenseur chez les patients non auparavant traités. Enfin l'ESH 2009 ajoute que les résultats négatifs de l'essai PROGRESS [49], même s'ils sont sujets à différentes interprétations, restent négatifs, et qu'une étude plus directe, dans un essai plus simple, est nécessaire.

L'ESH ne se prononce pas non plus sur la question de la cible tensionnelle, en soulignant que l'étude PROGRESS ne peut pas être considérée comme en faveur d'un seuil de PAS < 130 mmHg, la PAS moyenne obtenue dans le groupe où le traitement était le plus intensif étant de 132 mmHg. Cependant, l'essai a montré un bénéfice dans le groupe sous traitement avec une PAS moyenne de PAS à 132 mmHg, par rapport au groupe où la PAS moyenne est de 141 mmHg (groupe placebo). Dans le premier essai à avoir démontré les bénéfices d'une diminution de la pression artérielle chez les patients ayant présenté un AVC, l'étude PATS, les valeurs de PAS restaient trop élevées (143 et 149 mmHg respectivement dans les groupes traitement actif et placebo) pour aider à clarifier la question de la valeur seuil à partir de laquelle instaurer un traitement antihypertenseur, et quelle cible tensionnelle chercher à atteindre, chez les patients aux antécédents d'AVC.

L'ESH insiste également sur les résultats négatifs de l'étude PROfESS, qui ont compliqué la situation : dans cet important essai, chez des patients ayant présenté un AVC ou un AIT, obtenir une PAS à 136 mmHg en ajoutant un traitement par telmisartan, plutôt qu'une PAS à 140 mmHg en ajoutant un placebo, n'a pas été associé à une diminution significative des récurrences d'AVC ou des événements cardio-vasculaires majeurs.

#### 4.3.2.3 OMS

Comme l'ESH, l'OMS ne se prononce pas sur une cible tensionnelle à atteindre en prévention secondaire après AVC [6] : cette recommandation souligne que bien que les essais PATS [44], HOPE [45] et PROGRESS [27] montrent des bénéfices cardiovasculaires clairs avec une diminution de la pression artérielle bien en-deçà de 160/90 mmHg, aucun de ces essais n'a tenté d'identifier la cible optimale. En ce qui concerne le seuil d'intervention, l'OMS mentionne que ces trois essais supportent l'hypothèse qu'une diminution de la pression artérielle, quel que soit le niveau tensionnel initial, résulte en une diminution du nombre d'événements cardiovasculaires. Mais l'OMS ne donne pas clairement de recommandation sur ce point.

#### 4.3.2.4 JNC : pas de recommandation

Le JNC ne conclut pas son argumentaire [7] : on peut lire dans cette recommandation que l'essai PROGRESS a démontré que la bi-thérapie indapamide-perindopril entraîne une diminution de 43 % de la survenue d'AVC. Et en citant une sous-étude de PROGRESS portant sur les effets du traitement antihypertenseur sur la démence et le déclin cognitif [62], le JNC mentionne que la diminution de l'incidence des AVC apparaît liée à la diminution de la pression artérielle obtenue avec cette association médicamenteuse, même si beaucoup de patients ne sont pas hypertendus à leur inclusion dans l'étude. Il est ensuite indiqué qu'on n'observe pas de diminution du risque de récurrence d'AVC lorsqu'on s'intéresse aux patients traités par perindopril seul, dont la PA n'est diminuée que de 5/3 mmHg par rapport au groupe contrôle. Ces rappels ne sont pas suivis de propositions quant à la conduite à tenir.

#### 4.3.2.5 Diminution de la PA quel que soit le niveau tensionnel

Plusieurs recommandations (BHS, HAS HTA, HAS AVC, RCP, SIGN, ESO, ANSF, AHA/ASA) préconisent une diminution de la pression artérielle en prévention secondaire après AVC, quel que soit le niveau tensionnel initial.

Le SIGN et le RCP se basent essentiellement sur la BHS IV, proposent la même conduite à tenir en termes de seuil d'intervention, mais des cibles différentes: le RCP préconise de

traiter les patients en accord avec les recommandations nationales, en rappelant la cible tensionnelle pour les patients ayant des antécédents cardiovasculaires, soit 130/80 mmHg [15]. Le SIGN retient pour les patients en prévention secondaire après AVC la même cible que pour les patients en prévention primaire [16]. Cependant la BHS indique qu'en prévention secondaire après AVC, les seuils et cibles conventionnels ne s'appliquent pas, et que la pression artérielle la plus basse tolérée est recommandée [8], en s'appuyant sur l'essai PROGRESS. Il est surprenant que le SIGN et le RCP ne donnent pas la même recommandation que leur source.

Les recommandations de la BHS, de la HAS HTA, de la HAS AVC, de l'ESO, de l'ANSF, et de la AHA/ASA, basent toutes leur argumentaire sur la méta-analyse Rashid-03 [4] et sur l'essai PROGRESS [27] (sauf pour la HAS HTA qui ne cite pas PROGRESS), en indiquant que les effets bénéfiques du traitement antihypertenseur s'observe même chez les patients normotendus. Seule la HAS AVC souligne que l'hypertension est définie par des valeurs de PAS  $\geq$  160 mmHg dans l'essai PROGRESS, et cite l'étude secondaire Arima-06, mais sans préciser que le bénéfice obtenu chez les patients dont la PAS initiale est inférieure à 140 mmHg n'est significatif que pour les patients traités par l'association perindopril-indapamide, et non pour l'ensemble des patients du groupe traité en comparaison au placebo [2]. L'ESO et l'AHA/ASA, pour qui la cible tensionnelle est incertaine, rappellent en se basant sur le JNC qu'un bénéfice est démontré pour une diminution de la pression artérielle de 10/5 mmHg, et que la pression artérielle est normale si en-deçà de 120/80 mmHg [10, 20]. Il est à noter que l'ESO ne prend pas ici en compte la classification européenne des niveaux de tension artérielle.

La HAS AVC [2] fixe quant à elle une cible de 140/90 mmHg, après un argumentaire riche. L'étude Irie-93 [58] montrant une relation en courbe en J entre la PAD et le risque de récurrence d'AVC est prise en compte, il est précisé que cet essai n'a inclus qu'un faible nombre de patients et n'a que partiellement ajusté sur les facteurs de risque cardiovasculaires associés. Il est conclu que la majorité des études montre une réduction continue du risque d'AVC avec la baisse de la pression artérielle.

#### 4.3.2.6 Japon (JSH) et Canada (CHEP et CSS): 140/90

La JSH cite la méta-analyse Rashid-03 et les essais PROGRESS et PROfESS, et mentionne les effets positifs du traitement antihypertenseur après un AVC. La JSH donne également son importance à l'essai Irie-93, et retient un seuil et une cible de 140/90 mmHg [11].

Les recommandations canadiennes soulignent que cette cible n'a pas été clairement définie par les essais randomisés [13, 14, 19] ; les données épidémiologiques ont montré que les patients avec des pressions artérielles plus basses en réponse au traitement antihypertenseur ont de meilleurs résultats mais ces essais n'ont pas clairement défini le niveau auquel la pression artérielle doit être abaissée.

Il existe globalement un consensus sur le fait qu'une diminution de la pression artérielle en prévention secondaire après AVC est associée à une diminution du risque de récurrence d'AVC, mais le seuil d'intervention et la cible tensionnelle restent controversés. Les principales discordances observées semblent basées sur différentes interprétations de l'essai PROGRESS, et sur l'importance accordée au phénomène de courbe en J par les auteurs.

## 4.4. PROGRESS, un essai controversé

On observe dans les argumentaires des différentes recommandations que l'interprétation de l'essai PROGRESS [27] pèse dans la conduite à tenir préconisée: les recommandations ne critiquant pas les résultats de PROGRESS sont plutôt en faveur d'un traitement antihypertenseur intensif en prévention secondaire après AVC, quel que soit le niveau tensionnel des patients. Le *reappraisal* 2009 de l'ESH après avoir revu les résultats de cet essai, exprime ses incertitudes [10].

L'essai PROGRESS est débattu dans la littérature. Wennberg et Zimmermann s'interrogent [72]: ils reprennent un éditorial [73] qui pointe les deux problèmes principaux de PROGRESS: il est illogique et trompeur de combiner deux strates de traitements (strate monothérapie avec perindopril seul et strate bi-thérapie avec l'association perindopril-indapamide) ayant des résultats significativement différents, et PROGRESS n'a pas inclus de groupe randomisé en un traitement par indapamide seul. On ne peut donc pas savoir si le bénéfice observé dans le groupe traité par bi-thérapie est dû à l'indapamide seul ou à l'action synergique de l'association, mais il est clair que ce bénéfice n'est pas dû au perindopril seul. Cet éditorial soutient que les différences de pression artérielle observées dans les deux strates ne sont pas à même d'expliquer l'importante différence en termes de réduction d'AVC: dans l'essai PATS, la différence de pression artérielle entre le groupe indapamide et le groupe placebo n'est que de 5/2 mmHg, moins que la réduction observée avec le perindopril seul dans l'essai PROGRESS. Mais l'indapamide seul est associé dans PATS à une réduction significative des récurrences d'AVC, contrairement au perindopril seul dans PROGRESS. Plusieurs études ont montré que c'est la diminution de la pression artérielle, plutôt que les classes médicamenteuses, qui est à l'origine des bénéfices cardiovasculaires, il est ici reproché aux auteurs de l'article exposant les résultats de PROGRESS de ne pas mentionner ce fait en conclusion, et de recommander un traitement avec l'association perindopril-indapamide de façon routinière en prévention secondaire après AVC. Wennberg et Zimmermann critiquent également la communication faite autour de PROGRESS, dans de nombreuses publications ultérieures, où les résultats sont présentés en combinant les deux bras de traitement, mais intitulées "*perindopril-based blood pressure-lowering regimen*", qui peuvent induire les lecteurs en erreur. Wennberg et Zimmermann réclament une présentation plus prudente et équilibrée des résultats de PROGRESS [72].

MacMahon *et al.* leur répondent [74] que se focaliser sur la comparaison des effets des différentes classes thérapeutiques influence trop le débat sur l'effet de la diminution de la pression artérielle. Ils soulignent que c'est l'importance de la diminution de la pression artérielle qui est déterminante dans le bénéfice obtenu, et que les résultats de PROGRESS sont concordants avec ce fait, l'association perindopril-indapamide permettant une réduction plus importante de la pression artérielle, et du risque d'AVC, qu'une monothérapie. Ils remettent en cause la pertinence de ce débat sur les effets des différentes classes thérapeutiques, qui ne fait selon eux que retarder la mise en œuvre des résultats de PROGRESS. Ils affirment que sans traitement antihypertenseur intensif, il résultera des "souffrances inutiles", et insistent sur l'urgence de se concentrer sur le point le plus important, "pour les 50 millions de personnes concernées par les maladies cérébro-vasculaires dans le monde" et concluent: "*It's the blood pressure, stupid*".

Ce débat ne porte pas directement sur la question de la cible tensionnelle à atteindre, mais pose des questions quant au recul des auteurs, dont les réponses passionnées peuvent s'éloigner de l'"*evidence based medicine*". De plus l'essai PROGRESS est la principale source

des recommandations, et il est déconcertant que les spécialistes du domaine ne soient pas d'accord sur un essai randomisé de forte puissance. PROGRESS est-il vraiment un essai de niveau 1 ? Pour la *Revue Prescrire*, qui a fait un point sur cet essai en 2002, le niveau de preuve de PROGRESS est modeste [75] : on ignore la proportion des patients normotendus, et des patients présentant une HTA bien équilibrée, ainsi que les traitements concomitants des patients inclus. En l'absence de tirage au sort pour déterminer les strates monothérapie et bi-thérapie, il existe des différences entre elles : les patients de la strate bi-thérapie ont une pression artérielle initiale plus élevée, sont plus jeunes, et sont inclus plus vite après l'AVC initial que dans la strate monothérapie. L'interprétation de l'essai est également gênée par le fait que la posologie d'indapamide diffère selon les centres d'inclusion. L'absence de groupe indapamide seul limite l'intérêt de PROGRESS. Les investigateurs ont répondu à *Prescrire* que le but de l'étude a été mal compris, qu'il était d'évaluer le rapport bénéfice/risque de la diminution de la pression artérielle et non l'évaluation de traitements antihypertenseurs, qu'il est à retenir de PROGRESS qu'il faut baisser la pression artérielle au long cours en prévention secondaire des AVC [76].

Il reste que PROGRESS, un des essais majeurs portant sur la pression artérielle en prévention secondaire après AVC, comporte des biais et est controversé.



## 4.5. La courbe en J

Les deux recommandations (HAS AVC et JSH) qui prennent en compte l'essai Irie-93, donc l'éventualité d'une relation en courbe en J entre la PAD et le risque de récurrence d'AVC, préconisent des cibles tensionnelles < 140/90 mmHg, et non une diminution importante ou aussi importante que possible de la pression artérielle.

### 4.5.1. Histoire

En 1978, Anderson ré-analyse les données de la cohorte Framingham, et remarque que le lissage des courbes dans l'analyse initiale ne permet pas d'observer qu'en réalité, il existe une augmentation des événements cardiovasculaires lorsque la PAD est inférieure à 85 mmHg [77]. Stewart observe en 1979 que le risque relatif d'IDM est cinq fois supérieur chez les patients présentant une HTA sévère non compliquée dont la PAD est abaissée sous 90 mmHg, comparativement aux patients dont la PAD est abaissée dans la fourchette 100-109 mmHg [78]. Cruickshank *et al.* observent un phénomène similaire en 1987: les patients ayant des antécédents de coronaropathie présentent un risque de décès par IDM augmenté quand la PAD est inférieure à 85 mmHg, et supérieure à 90 mmHg; ils parlent alors de "dog-leg" ou "courbe en J" [79]. Ce phénomène semble lié au fait que la perfusion des artères coronaires se fait durant la diastole.

Depuis, de nombreuses publications sont parues à ce sujet, certaines soutiennent cette hypothèse, d'autres la réfutent.

### 4.5.2. La courbe en J existe, mais ne concerne pas les AVC

En 1991, Farnett *et al.* publient une revue de la littérature portant sur treize études [80] : ces études ne montrent pas de relation en courbe en J entre la pression artérielle sous traitement et les AVC, mais montrent une relation en courbe en J entre les événements cardiaques et la PAD. Le nadir des événements est observé pour une PAD de 85 mmHg.

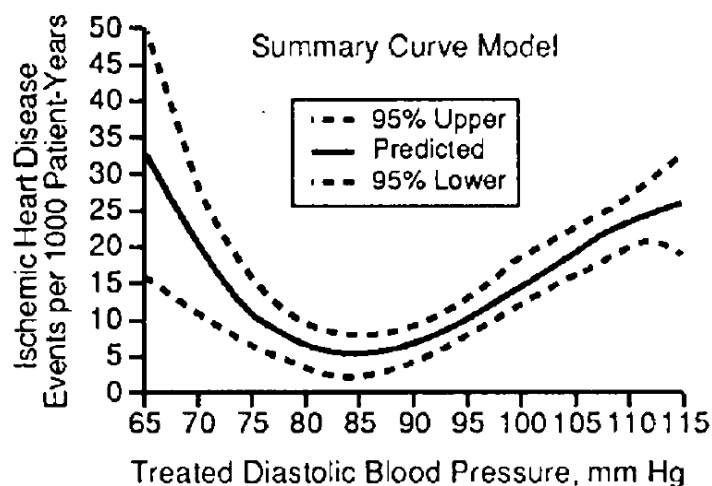


Figure 10. Courbe résumant les études analysées dans Farnett-91. IDM (fatals et non fatals) selon la PAD. Figure extraite de la référence [79]

En 2010, un travail similaire, portant sur les études publiées après l'analyse de Farnett *et al.* est réalisé [81]. La plupart des études observent un effet courbe en J seulement avec la PAD.

Deux grands essais [82, 83] observent une relation en courbe en J entre les événements cardiovasculaires et la PAD et la PAS, pour des PAD  $\leq 80$  mmHg et des PAS  $\leq 130$  mmHg. Cette relation est plus marquée pour les patients ayant des antécédents de coronaropathie sans revascularisation, que pour les patients ayant bénéficié d'une revascularisation. Cette relation en courbe en J n'est pas observée pour les AVC.

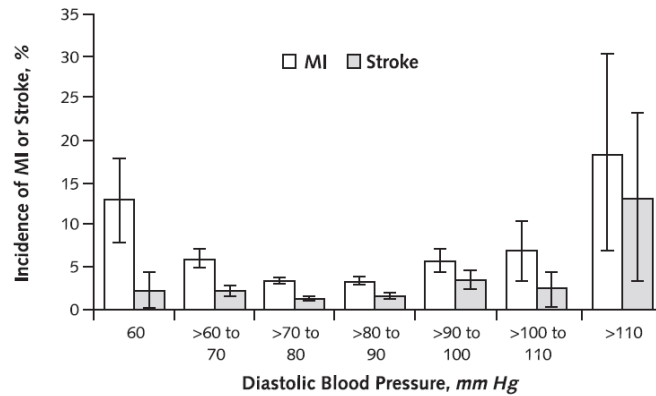


Figure 11. Incidence des IDM et des AVC selon la PAD. Figure extraite de la référence [82]

#### 4.5.3. HOT, un essai peu contributif

Comme nous l'avons vu, l'essai HOT n'a pas démontré de bénéfices ni d'augmentation du risque cardiovasculaire à diminuer la pression artérielle de façon intensive, à des niveaux  $< 120/70$  mmHg, probablement en raison du nombre trop peu important d'événements durant le suivi [21].

#### 4.5.4. La courbe en J et les AVC

##### 4.5.4.1 En prévention primaire

Une étude de cohorte a observé une relation en courbe en J entre la PAD et le risque d'AVC chez des patients sous traitement antihypertenseur [39]. Cette relation n'est pas retrouvée chez les patients non traités. Ce résultat a persisté lorsque les sujets présentant une HTA systolique isolée ont été écartés de l'analyse, et en excluant les patients ayant des antécédents de coronaropathie. Il est à noter que l'augmentation du risque d'AVC correspond ici à une PAD très basse  $< 65$  mmHg.

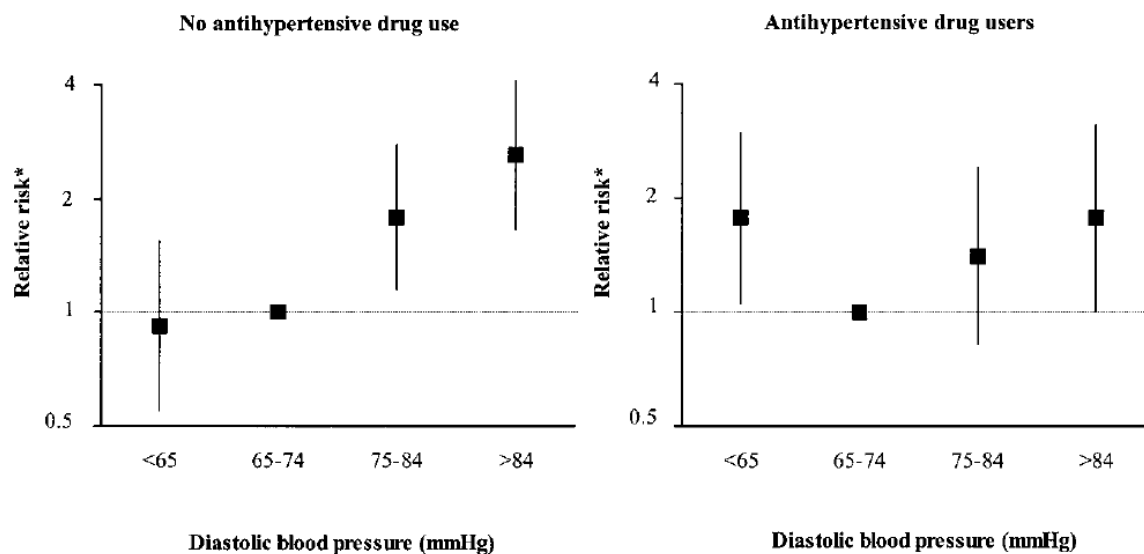


Figure 12. Association entre la PAD et le risque de premier AVC, selon l'existence ou non d'un traitement antihypertenseur. La catégorie de référence est celle correspondant à une PAD de 65-74 mmHg. Les valeurs sont placées sur une échelle logarithmique. \*Ajusté pour l'âge, le sexe, le tabagisme, le diabète, rapport PA cheville/bras, événements cardiovasculaires mineurs, IDM, ACFA, AIT typique et atypique. Figure reprise de la référence [39]

#### 4.5.4.2 Chez les coronariens

Bangalore *et al.* ont publié en 2010 une étude portant sur la survenue d'événements cardiovasculaires en fonction de la pression artérielle [84]. La relation entre le risque relatif d'événement cardiovasculaire et la PAS suit une courbe en J ; le nadir est observé pour une PAS de 146,3 mmHg. La relation entre le risque relatif d'événement cardiovasculaire et la PAD suit également une courbe en J ; le nadir est observé pour une PAD de 81,4 mmHg. Cette courbe en J est également observée pour la mortalité totale, les décès d'origine coronarienne les IDM non fatals, sauf pour les AVC. Pour les AVC, les PAS basses sont associées à un risque d'AVC moindre, mais une courbe en J est observée pour la PAD. Point particulier des patients ayant bénéficié d'un pontage coronarien : ils tolèrent moins des PAS basses, et mieux des PAS hautes, que les patients non revascularisés. Il est à noter que la courbe est relativement plate pour des PA de 140-120/80-70 mmHg, et que le risque est exponentiel pour des PA < 110-120/60-70 mmHg. Pour les AVC, plus la PAS est basse, mieux c'est.

#### 4.5.4.3 En prévention secondaire après AVC

Nous avons abordé plus haut l'essai Irie-93 [58], qui a permis d'observer une relation entre la PAD et le risque d'AVC en courbe en J. Cette observation n'a pas été faite dans l'essai PROGRESS, ni dans les études Rodgers-96 et Friday-02. Rodgers *et al.* ont émis l'hypothèse que ce phénomène peut être dû au fait que les AVC sévères sont associés avec une chute de la pression artérielle, et indépendamment de la pression artérielle avec un risque de récurrence

relativement plus élevé [59]. Leur étude a donc porté sur des patients ayant présenté un AVC mineur. C'est également le cas dans l'essai PROGRESS, où les patients ayant présenté un AVC à l'origine d'un handicap majeur n'ont pas été inclus [27]. L'étude Friday-02 dont les résultats ne sont pas en faveur de l'existence d'une relation en courbe en J entre le niveau de pression artérielle et le risque de récurrence d'AVC, ne précise pas si les patients ayant présenté un AVC à l'origine de handicap majeur sont inclus ou non [60].

#### **4.5.5. Discussions d'experts**

Grassi *et al.* contestent l'importance accordée au phénomène de courbe en J [85] : ils insistent sur le fait que de nombreux essais, dont PROGRESS, ont montré un bénéfice en termes de protection cardiovasculaire grâce à un contrôle tensionnel strict chez les patients à haut risque. Ils critiquent les essais dont les résultats montrent un effet courbe en J : souvent rétrospectifs, en ouvert, et incluant trop peu d'événements pour avoir des conclusions significatives. De plus, ils soulignent que la courbe en J a été décrite également dans des groupes de patients non traités ou traités par placebo, ce qui suggère que l'augmentation des événements cardiovasculaires observés pour des pressions artérielles basses seraient un signe de mauvais état de santé, en particulier chez les patients âgés. La question n'est selon eux pas de savoir si la relation entre la pression artérielle et le risque cardiovasculaire est en courbe en J, mais si des bénéfices additionnels ou des risques additionnels sont observés chez les patients hypertendus dont la pression artérielle est diminuée à des niveaux plus près de la normalité, c'est-à-dire une PAD entre 70 et 85 mmHg. L'hypothèse qu'une trop grande diminution de la pression artérielle, entraînant une hypoperfusion des organes vitaux, augmenterait le risque cardiovasculaire, est ici discutée : 1) les études chez des patients initialement sans antécédents cardiovasculaires montrent que la relation entre la pression artérielle et le taux d'événements cardiovasculaires est linéaire jusqu'à des valeurs de PA très basses (environ 110/70), qui sont exceptionnellement atteintes par les traitements antihypertenseurs. 2) Il est possible que chez les patients à haut risque cardiovasculaire, l'altération des mécanismes de régulation du flux élève le seuil sous lequel la perfusion des organes est réduite. Cependant, ce fait (qui peut varier selon l'âge et la sévérité de l'atteinte) n'a pas été établi de façon univoque par des essais cliniques afin de déterminer les avantages d'une importante versus modérée diminution de la pression artérielle. 3) Malgré les ajustements selon les populations, les méta-analyses ne peuvent écarter le problème que les patients ayant la plus basse pression artérielle sous traitement sont peut-être ceux qui ont le plus haut risque cardio-vasculaire initial, ce qui est suggéré par le fait qu'une courbe en J existe chez les patients sous placebo. 4) Les analyses *post hoc* ont montré de façon constante que le nadir de l'incidence des événements cardiovasculaires se situe dans une large fourchette de valeurs de pression artérielle, entre 120 et 140 mmHg de PAS, et 70-80 mmHg de PAD, suggérant que dans ces fourchettes, les différences en termes de protection cardiovasculaires sont faibles. Ces résultats sont cohérents avec les résultats d'études observationnelles montrant que la relation entre la pression artérielle et les événements cardiovasculaires est sur une échelle logarithmique, ce qui implique des différences plus faibles à des valeurs de PA plus basses. Il est ici conclu qu'un phénomène "courbe en J" est peu probable jusqu'à des valeurs de pression artérielle d'environ 120/75 mmHg, excepté peut-être chez les patients présentant une athérosclérose marquée.

Zanchetti a rapidement publié un éditorial [86] en réponse à l'étude Bangalore-10, qu'il critique en soulignant l'absence de randomisation, le faible nombre de patients dans les groupes où les niveaux tensionnels sont les plus bas, l'hétérogénéité entre les patients des différents groupes (les patients des groupes au niveau tensionnel plus bas sont à plus haut risque cardiovasculaire que les patients des groupes où la pression artérielle est plus élevée), les ajustements statistiques réalisés abaissant le niveau de preuve de l'étude. Pour Zanchetti, la notion de courbe en J continue d'être largement populaire pour plusieurs raisons : un seuil de pression artérielle pour lequel la survie est en jeu existe (à 0, décès), la physiologie a montré qu'il existe un seuil bas (et haut) pour l'autorégulation du flux sanguin de perfusion des organes, et ce seuil peut être élevé en cas de maladie vasculaire, et il persiste un héritage de la vieille médecine selon lequel l'élévation de la pression artérielle est un mécanisme de compensation afin de préserver le fonctionnement des organes. Il insiste sur les biais dus à une approche indirecte du phénomène de courbe en J, en l'absence de données directes. Les nombreuses études à ce sujet sont des témoins de l'importance de la question du niveau auquel la pression artérielle peut être abaissée pour avoir la meilleure protection chez les patients hypertendus, sans engendrer d'hypoperfusion délétère.

## 4.6. En pratique

Les auteurs discutent les cibles tensionnelles à quelques mmHg près, et les études sont très débattues. Nous n'avons pas abordé ici d'autres notions compliquant encore la question de la pression artérielle et des AVC : variabilité tensionnelle, pression artérielle pulsée, notion de dippers / non dippers, qui sont des marqueurs de risque. Nous avons également évité d'aborder le débat très nourri portant sur les classes d'antihypertenseurs, et n'avons pas abordé la question particulière de la diminution délicate de la pression artérielle chez les patients présentant une occlusion ou sténose carotidienne  $\geq 70\%$ .

### 4.6.1. Comment prendre la tension ?

En pratique la mesure de la pression artérielle est très approximative. Les mesures casuelles réalisées au cabinet médical par les praticiens ne le sont pas toujours dans de bonnes conditions : la technique de mesure est peu rigoureuse, les appareils de mesure ne sont pas toujours bien étalonnés, et les praticiens ont tendance à arrondir les chiffres obtenus. Une étude a récemment montré que la tendance des praticiens à arrondir les chiffres obtenus persiste même lorsqu'un appareil de mesure électronique est utilisé, même dans le cadre d'un essai [87].

Les seuils d'intervention et cibles tensionnelles correspondent ici à la mesure de la pression artérielle casuelle, mais les recommandations préconisent toutes l'utilisation de la mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA), ou de l'automesure tensionnelle (AMT). Les praticiens utilisent peu ces méthodes. Elles ont pourtant fait la preuve de leur supériorité par rapport à la mesure de la pression artérielle en pratique courante au cabinet médical, dont les résultats restent insuffisants [88]. La mesure ambulatoire de la pression artérielle ne peut être utilisée régulièrement par les patients, mais c'est possible pour l'automesure tensionnelle. La pression artérielle moyenne calculée en automesure est superposable à la pression artérielle moyenne diurne obtenue en MAPA [89]. Les valeurs obtenues par le biais de la MAPA ou de l'AMT sont plus proches du niveau tensionnel "réel" des patients, et permettent de diagnostiquer l'hypertension artérielle masquée, et l'hypertension artérielle blouse blanche. Enfin, l'hypertension artérielle est plus souvent contrôlée chez les patients hypertendus utilisant l'automesure tensionnelle que chez les patients ne l'utilisant pas [90], et l'automesure tensionnelle a montré sa supériorité en termes de prédiction de la mortalité [91].

D'autre part, la mesure non-invasive de la pression artérielle centrale pourrait apporter des informations supplémentaires sur le risque cardiovasculaire, et il semblerait que la différence de pression artérielle centrale observée avec certains traitements pourrait être à l'origine de leur différence en termes d'efficacité, sans différence en termes de pression artérielle humérale [92].

### 4.6.2. Atteindre la cible tensionnelle

Nous discutons les cibles tensionnelles de façon précise, mais il ne faut pas oublier le fait que moins de 50 % des patients hypertendus sous traitement antihypertenseur présentent un contrôle tensionnel satisfaisant [93].

Les méthodes de mesures peu rigoureuses et l'arrondi des chiffres obtenus par les praticiens participent à ce phénomène.

Le manque d'observance du traitement par les patients y participe également. Une observance correcte est associée à une diminution du niveau de pression artérielle et une limitation des complications de l'hypertension. Seulement la moitié des patients hypertendus sous traitement antihypertenseur prennent 80 % ou plus du traitement prescrit. Pour favoriser l'observance, il est important que les patients soient informés, encouragés et impliqués dans la prise en charge de leur hypertension, qu'ils aient une bonne relation avec les praticiens de santé, que le traitement soit le plus simple possible. La tolérance aux traitements prescrits est susceptible de jouer un rôle dans l'observance, mais il semble que cette notion n'ait pas été démontrée [94].





## 5. Conclusion

Pour le praticien cherchant à améliorer ses pratiques professionnelles, notamment sur la question de la pression artérielle en prévention secondaire après un AVC, la lecture des recommandations n'est pas toujours aisée. Les recommandations sont de plus parfois contradictoires entre elles. En ce qui concerne l'hypertension artérielle en général, les différentes recommandations ont peu de références bibliographiques en commun, et ont nettement tendance à privilégier les publications de leurs leaders d'opinions locaux, sans expliquer ce choix. En ce qui concerne le seuil d'intervention et la cible tensionnelle en prévention secondaire des AVC, les différentes recommandations se basent sur un moindre nombre de références, qu'elles partagent. L'origine des contradictions entre les recommandations semble ici être liée au fait que les auteurs interprètent différemment les études disponibles dans la littérature, notamment en ce qui concerne la principale étude disponible à ce jour à ce sujet, l'essai PROGRESS, et en ce qui concerne l'importance accordée à la possible relation en courbe en J entre la pression artérielle et les événements cardiovasculaires.

Deux points n'ont pas été abordés dans ce travail au sujet de l'élaboration des recommandations : la méthodologie utilisée par les auteurs est souvent mentionnée, mais rarement détaillée. D'autre part, les conflits d'intérêts des auteurs sont parfois importants. Un éditorial publié en 2009 dans le *British Medical Journal* aborde la question des recommandations contradictoires, et propose des pistes pour les praticiens y faisant face [95]. Analyser la méthodologie d'élaboration des recommandations et les conflits d'intérêts en font partie. Certains praticiens remettent en cause la validité des recommandations réalisées en présence de conflits d'intérêts majeurs [96].

Les bénéfices d'une diminution de la pression artérielle par un traitement antihypertenseur sont clairs, mais on ignore si c'est le cas quel que soit le niveau tensionnel initial, et quelle cible tensionnelle serait optimale, c'est-à-dire avec le meilleur rapport bénéfices/risques. Des essais randomisés de forte puissance sont nécessaires. En attendant ces essais, nous pourrions peut-être obtenir des informations intéressantes d'une revue de la *Cochrane Collaboration*, dont l'objectif est de déterminer si la diminution de la pression artérielle par les traitements antihypertenseurs diminue les récurrences d'AVC, les événements cardiovasculaires et la démence chez les patients aux antécédents d'AVC mineur ou d'AIT, quel que soit leur niveau tensionnel initial [97]. Un essai randomisé contrôlé portant sur différentes cibles tensionnelles chez des patients ayant des antécédents d'AVC est également attendu [98].

Cependant il faut garder à l'esprit qu'il reste beaucoup de progrès à faire en termes de prise en charge de l'hypertension artérielle en général. La définition de l'hypertension artérielle elle-même est arbitraire et parfois à juste titre contestée. La méthode de mesure actuellement la plus utilisée pour le suivi et l'équilibration du traitement, la mesure casuelle au cabinet médical par le médecin traitant, est certainement la moins fiable. L'observance doit être améliorée, grâce à l'encouragement et à la formation des patients par les soignants.



## 6. Tableaux synthétiques des études

### ACCESS [41]

Titre	The ACCESS Study: Evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors.
Année de publication	2003
Type d'étude	Essai randomisé contrôlé en double aveugle, multicentrique.
Objectifs	Evaluer la sécurité d'une diminution modérée de la PA par candesartan dans le traitement précoce de l'AVC. Estimer le nombre de patients requis pour réaliser un essai plus large de phase III.
Critère d'évaluation primaire	Mortalité et handicap 3 mois après la phase de 7 jours durant laquelle la moitié des patients a reçu un placebo.
Critères d'évaluation secondaires	Critère combiné comportant la mortalité totale et les événements cérébrovasculaires et cardiovasculaires un an après la sortie de l'hôpital.
Traitements étudiés	Candesartan cilexetil 4 à 16 mg par jour versus placebo.
Remarque	Les patients sont inclus à leur admission à l'hôpital pour AVC ischémique. Ils sont randomisés pour recevoir un traitement par candesartan ou un placebo durant 7 jours. A l'issue de ces 7 jours, les patients ayant reçu un placebo et présentant une HTA reçoivent également un traitement par candesartan.
Critères d'inclusion	AVC ischémique HTA nécessitant un traitement selon les recommandations actuelles ( PAS $\geq$ 200 mmHg et/ou PAD $\geq$ 110 mmHg de la 6ème à la 24ème heure après l'admission, ou PAS $\geq$ 180 mmHg et/ou PAD $\geq$ 105 mmHg 24 à 36 heures après l'admission
Critères d'exclusion	Age > 85 ans Altération de la conscience Occlusion ou sténose des artères carotides internes $\geq$ 70% Insuffisance cardiaque manifeste Rétrécissement aortique ou mitral de haut grade Angor instable Contre-indication au candesartan cilexetil
Nombre de patients	500
Durée de suivi	12 mois
Résultats	Pas de différence significative en termes de PA dans la phase randomisée ni dans les 12 mois suivants. Pas de différence en termes de mortalité ou de handicap à 3 mois. Diminution des événements cardiovasculaires à 12 mois dans le groupe candesartan par rapport au groupe placebo.

### ALLHAT [30]

Titre	Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT).
Année de publication	2002
Type d'étude	Essai randomisé contrôlé en double aveugle, multicentrique, en intention de traiter.
Objectif	Déterminer si un traitement par inhibiteur calcique ou un IEC diminue l'incidence des coronaropathies ou des autres événements cardiovasculaires par rapport à un traitement par diurétique.
Critère d'évaluation principal	Composé des IDM fatals et non fatals.
Critères d'évaluations secondaires	Mortalité totale AVC Coronaropathie (IDM fatals et non fatals, revascularisation coronaire, angor avec hospitalisation) Événement cardiovasculaire (coronaropathie, AVC, angor sans hospitalisation, insuffisance cardiaque, artériopathie des membres inférieurs)
Traitements étudiés	Chlorthalidone, 12.5 à 25 mg par jour ou amlodipine, 2,5 à 10 mg par jour, ou lisinopril, 10 à 40 mg par jour.
Critères d'inclusion	Patients âgés d'au moins 55 ans HTA et au moins un autre facteur de risque cardiovasculaire: IDM ou AVC datant de plus de 6 mois, hypertrophie ventriculaire gauche, diabète de type II, tabagisme, HDL < 0,35g/l, athérosclérose documentée.
Critères d'exclusion	Antécédents d'hospitalisation ou de traitement pour insuffisance cardiaque symptomatique. FEVG < 35%
Nombre de patients	33 357
Durée de suivi	4 à 8 ans; moyenne 4,9 ans
Résultats	La diminution de PA est globalement plus importante avec la chloratidone et l'amlodipine. Il n'y a pas de différence significative entre les 3 groupes concernant le critère d'évaluation principal. La mortalité totale ne diffère pas entre les 3 groupes. Le risque d'AVC est plus élevé dans le groupe lisinopril de 15% par rapport au groupe diurétique. (6.3% vs 5.6% ; RR, 1.15 ; 95 % CI : 1.02-1.30) On n'a pas d'information concernant le sous groupe de patients inclus après un AVC.

### Bangalore-10 [84]

Titre	J-curve revisited: an analysis of blood pressure and cardiovascular events in the Treating to New Targets (TNT) trial [99].
Année de publication	2010
Type d'étude	Analyse <i>post hoc</i> réalisée sur la population de l'essai TNT, qui a comparé un traitement par atorvastatine 80 mg versus 10 mg chez des patients coronariens.
Objectif	Déterminer la relation entre la pression artérielle obtenue sous traitement et les événements cardiovasculaires chez des patients aux antécédents de coronaropathie.
Critère d'évaluation principal	Événements cardiovasculaires (décès dû à coronaropathie, IDM non fatal, réanimation après arrêt cardiaque, AVC fatal ou non fatal).
Critères d'évaluation secondaires	Mortalité totale Mortalité d'origine coronaire IDM non fatal AVC Angor
Critères d'inclusion	Patients âgés de 35 à 75 ans ayant des antécédents de coronaropathie, avec un cholestérol LDL < 1,30 g/l.
Durée de suivi	4,9 ans
Nombre de patients	10 001
Résultats	La relation entre le risque relatif d'événement cardiovasculaire et la PAS suit une courbe en J ; le nadir est observé pour une PAS de 146,3 mmHg. La relation entre le risque relatif d'événement cardiovasculaire et la PAD suit également une courbe en J ; le nadir est observé pour une PAD de 81,4 mmHg. Cette courbe en J est également observée pour la mortalité totale, les décès d'origine coronarienne les IDM non fatals, sauf pour les AVC. Pour les AVC, les PAS basses sont associées à un risque d'AVC moindre, mais une courbe en J est observée pour la PAD. Point particulier des patients ayant bénéficié d'un pontage coronaire : ils tolèrent moins des PAS basses, et mieux des PAS hautes, que les patients non revascularisés. Il est à noter que la courbe est relativement plate pour des PA de 140-120/80-70 mmHg, et que le risque est exponentiel pour des PA < 110-120/60-70 mmHg. Pour les AVC, plus la PAS est basse, mieux c'est.

### Carter-70 [50]

Titre	Hypotensive therapy in stroke survivors.
Année de publication	1970
Type d'étude	Essai randomisé contrôlé.
Objectif	Déterminer si l'histoire naturelle de patients hypertendus ayant présenté un AVC ischémique est améliorée par un traitement antihypertenseur.
Critère d'évaluation principal	Mortalité totale
Critères d'évaluations secondaires	Causes des décès Récidives d'AVC
Traitements étudiés	Diurétique thiazidique et Méthildopa 750 mg à 2 g par jour et bethanidine 10 à 200 mg par jour ou debrisoquine 10 à 200 mg par jour, versus pas de traitement.
Remarque	Définition de l'HTA: hypertension diastolique si PAD $\geq$ 110 mmHg ; et hypertension systolique si PAS $\geq$ 160 mmHg et PAD < 110 mmHg. L'hypertension est considérée bien contrôlée avec le traitement si La PAD est dans la fourchette 90-100 mmHg chez les patients présentant une hypertension diastolique, et si la PAS est < 160 mmHg chez les patients présentant une hypertension systolique
Critères d'inclusion	Patients hypertendus de moins de 80 ans ayant présenté un AVC ischémique.
Critères d'exclusion	AVC hémorragique Cancer Indication absolue de traitement antihypertenseur Insuffisance cardiaque Arythmie Insuffisance rénale
Nombre de patients	97
Durée de suivi	2 à 5 ans
Résultats	La mortalité a été de 26 % dans le groupe traité, et de 46 % dans le groupe sans traitement. La mortalité a été de 17,5 % dans le groupe présentant une hypertension bien contrôlée par le traitement, contre 66 % dans le groupe présentant une hypertension mal contrôlée. Il a eu moins de récurrences d'AVC dans le groupe traité que dans le groupe contrôle.

### Dutch TIA [53]

Titre	Trial of secondary prevention with atenolol after transient ischemic attack or nondisabling ischemic stroke. The Dutch TIA Trial Study Group.
Année de publication	1993
Type d'étude	Essai randomisé contrôlé en double aveugle, multicentrique, en intention de traiter.
Objectif	Evaluer l'effet de l'atenolol sur la mortalité vasculaire, les AVC ou les IDM, et sur la PA après un AIT ou un AVC non invalidant.
Critère d'évaluation principal	Composé de mortalité vasculaire, AVC non fatals et IDM non fatals.
Critères d'évaluations secondaires	Mortalité totale Mortalité vasculaire Mortalité vasculaire et AVC non fatals
Critères d'évaluation tertiaires	AVC fatals AVC fatals et non fatals Mortalité d'origine cardiaque Mortalité d'origine cardiaque et IDM non fatals
Traitements étudiés	Atenolol 50 mg par jour versus placebo.
Remarque	Pas de "run-in"
Critères d'inclusion	AIT ou AVC ischémique non invalidant dans les 3 derniers mois.
Critères d'exclusion	AVC ischémique d'origine autre qu'une thrombose artérielle ou une embolie artérielle Contre-indication ou indication stricte à un $\beta$ -bloquant
Nombre de patients	1473 1454 d'entre eux participaient également à un essai aspirine
Durée de suivi	De 12 à 52 mois Moyenne 32 mois
Résultats	La PAS est plus basse de 5,8 mmHg et la PAD est plus basse de 2,9 mmHg dans le groupe atenolol par rapport au groupe placebo à la première visite, environ 4 mois après la randomisation. Cette différence tend à diminuer durant le suivi. Il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes en termes d'événements vasculaires majeurs.

### Eriksson-95 [52]

Titre	Atenolol in Secondary Prevention after Stroke.
Année de publication	1995
Type d'étude	Essai randomisé contrôlé multicentrique.
Objectif	Evaluer l'effet de l'atenolol 50 mg sur la mortalité, les AVC et les IDM après un AVC ou un AIT.
Critère d'évaluation principal	Mortalité totale
Critères d'évaluations secondaires	AVC IDM
Traitements étudiés	Atenolol 50 mg versus placebo.
Critères d'inclusion	Patients de plus de 40 ans ayant présenté un AVC ou un AIT dans les 3 semaines précédant l'inclusion.
Critères d'exclusion	Contre-indication aux $\beta$ -bloquants.
Nombre de patients	720
Durée de suivi	28 mois
Résultats	PA initiale 161/88. Baisse de PA 4/3 mmHg. L'essai n'a pas montré d'effet significatif de l'atenolol 50 mg sur la mortalité, les AVC ou les IDM.



Friday-02 [60]

Titre	Control of hypertension and risk of stroke recurrence.
Année de publication	2002
Type d'étude	Etude observationnelle
Objectif	Déterminer si une pression artérielle basse augmente le risque de récurrence d'AVC.
Critères d'inclusion	Patients ayant présenté un AVC (AIT exclus) dans le mois précédant l'inclusion.
Durée de suivi	4 ans
Nombre de patients	535
Résultats	<p>Pour analyser la relation entre la pression artérielle et les récurrences d'AVC, les patients ont été séparés selon leurs niveaux de PAD (&lt;60, 60-69, 70-79, 80-89, et ≥ 90 mmHg) et de PAS (&lt;130, 130-139, 140-149, 150-159, et ≥ 160 mmHg) moyens sur l'ensemble des mesures durant le suivi. Lorsque le groupe contrôle est le groupe dont la PAD &lt; 60 mmHg, les patients dont la PAD est dans un des deux rangs immédiatement supérieurs (60-69 et 70-79 mmHg) sont au même niveau de risque de récurrence d'AVC. Le risque relatif de récurrence d'AVC a été recalculé pour les patients dont la PAD est ≥ 80 mmHg par rapport à ceux dont la PAD est &lt; 80 mmHg: il est de 2,4 (IC 95 % : 1,38-4,27 p = 0,0021). Quand le groupe contrôle est le groupe dont la PAS est &lt; 130 mmHg, le risque relatif de récurrence d'AVC dans le groupe dont la PAS est immédiatement supérieure (130-139) est inchangé. Le risque dans les groupes dont la PAS est supérieure est augmenté (respectivement à 2,4, 2,6, et 2,5). Le risque relatif de récurrence d'AVC a été recalculé pour les patients dont la PAS est ≥ 140 mmHg par rapport aux patients dont la PAS est &lt; 140 mmHg: il est de 2,4 (IC 95 % : 1,39-4,15 p = 0,0017). Ce risque est également plus élevé chez les patients présentant une HTA systolique isolée. On n'a pas observé de relation en courbe en J entre la pression artérielle et le risque de récurrence d'AVC. L'article conclut "lower is better".</p>

### HOPE [45]

Titre	Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation study.
Année de publication	2000
Type d'étude	Essai randomisé contrôlé en double aveugle en intention de traiter, multicentrique Cet essai utilise un plan factoriel 2x2 et étudie également la vitamine E
Objectif	Evaluer le rôle d'un traitement par ramipril chez des patients à haut risque cardiovasculaire sans insuffisance ventriculaire gauche ou insuffisance cardiaque.
Critère d'évaluation principal	Critère composé de la mortalité cardiovasculaire, des AVC et des IDM. Chacun de ces éléments est également analysé individuellement.
Critères d'évaluations secondaires	Mortalité totale, besoin de revascularisation, hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou angor instable, et complications d'un diabète. Aggravation d'un angor, arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque, angor instable avec modifications électriques, développement d'un diabète.
Traitements étudiés	Ramipril 10 mg par jour versus placebo
Remarque	Une phase de "run-in" a précédé la randomisation. Durant cette phase tous les patients ont été traités par ramipril 2,5 mg par jour pendant 7 à 10 jours, puis par placebo pendant 10 à 14 jours; 1035 patients ont été exclus de l'étude en raison d'une observance insuffisante, d'effets indésirables, ou de retrait de consentement.
Critères d'inclusion	Patients d'au moins 55 ans présentant un antécédent vasculaire (coronaropathie, AVC, AOMI) ou un diabète avec au moins un autre facteur de risque cardiovasculaire (HTA, dyslipidémie, tabagisme, microalbuminurie).
Critères d'exclusion	Insuffisance cardiaque Traitement par IEC ou vitamine E HTA non contrôlée ou néphropathie déclarée IDM ou AVC datant de moins de 4 semaines
Nombre de patients	9297
Durée de suivi	5 ans
Résultats	La pression artérielle moyenne à l'inclusion est 139/79 mmHg ; la pression artérielle est diminuée de 3/3 mmHg en fin d'étude dans le groupe ramipril, et de 0/2 mmHg dans le groupe placebo. Cette réduction minimale de la pression artérielle dans le groupe ramipril est expliquée par l'administration du traitement le soir et non le matin, ce qui pourrait sous-estimer la baisse de pression artérielle induite par le traitement. On observe un risque relatif d'AVC, d'IDM ou de mortalité cardiovasculaire de 0,78 (IC 95 % : 0,70-0,86)

	<p>dans le groupe ramipril par rapport au groupe placebo, un risque relatif d'AVC de 0,68 (IC 95 % : 0,56-0,84). La mortalité totale est également moindre dans le groupe ramipril: risque relatif 0,84 (IC 95 % : 0,75-0,95). Un bénéfice significatif en termes d'AVC, d'IDM et décès d'origine cardiovasculaire est également observé dans le sous-groupe de patients ayant un antécédent d'AVC, mais on ne dispose pas de données concernant la pression artérielle de ces patients à l'inclusion ni en fin d'étude, ni de concernant la récurrence d'AVC.</p>
--	--

HSCSG-74 [51]

Titre	Effect of Antihypertensive Treatment on Stroke Recurrence. Hypertension-Stroke Cooperative Study Group.
Année de publication	1974
Type d'étude	Essai randomisé contrôlé multicentrique.
Objectif	Evaluer si le traitement antihypertenseur permet une réduction des récurrences d'AVC chez des patients hypertendus ayant des antécédents d'AVC.
Critère d'évaluation principal	Récidives d'AVC
Critères d'évaluations secondaires	Evénements cardiovasculaires
Traitements étudiés	Deserpidine 1 mg par jour et methylclothiazide 10 mg par jour versus placebo.
Remarque	HTA définie comme PA $\geq$ 140/90 mmHg
Critères d'inclusion	Patients âgés de moins de 80 ans, hypertendus (PAS 140-220 mmHg, PAD 90-115 mmHg), et ayant présenté un AVC ou un AIT dans l'année précédent l'inclusion.
Nombre de patients	452
Durée de suivi	3 ans
Résultats	PA initiale 167/100. Baisse de PA 25,0/12,3 mmHg. Le traitement antihypertenseur n'a pas eu d'influence significative sur les récurrences d'AVC, ni sur les critères cardiovasculaires, excepté sur l'insuffisance cardiaque.

Irie-93 [58]

Titre	The J-curve Phenomenon in Stroke Recurrence.
Année de publication	1993
Type d'étude	Etude observationnelle
Objectif	Déterminer la relation entre la PA après un AVC et le risque de récurrence, et établir le niveau tensionnel optimal après un AVC.
Critères d'évaluation primaire	Taux de récurrence d'AVC en fonction de la PA initiale, et de la PA moyenne durant le suivi.
Critères d'évaluation secondaires	Taux de récurrence d'AVC en fonction du type d'AVC, de l'âge, des traitements antihypertenseurs, et d'autres caractéristiques cliniques.
Critères d'inclusion	Patients hypertendus ayant de antécédents d'AVC dans les 3 derniers mois.
Nombre de patients	368
Durée de suivi	36 mois
Résultats	<p>La pression artérielle initiale n'est pas significativement liée à la récurrence d'AVC, sauf pour la PAS si elle est comprise entre 160 et 169 mmHg, où la récurrence est plus importante que pour les patients ayant une PAS entre 150 et 159 mmHg. Les patients avec une PAS moyenne <math>\geq 150</math> mmHg ont un taux de récurrence d'AVC supérieur à ceux dont la PAS est 140-149. Les patients dont la PAS est <math>&lt; 140</math> mmHg ont un taux de récurrence non significativement différent à ceux dont la PAS est 140-149 mmHg. On observe une courbe en J dans la relation entre la PAD moyenne et le taux de récurrence d'AVC: les patients dont la PAD est 80-84 ont le taux de récurrence d'AVC le plus bas. Ce phénomène de courbe en J n'apparaît pas quand on s'intéresse aux AVC hémorragiques. Les patients âgés de plus de 65 ans ont un taux de récurrence plus élevé que les patients plus jeunes; une tendance à la courbe en J est notée dans les deux groupes. Lorsque les patients sont divisés en quatre groupes selon leur âge, le nadir de récurrence est observé dans tous les groupes pour une PAD de 80-84 mmHg (résultat non statistiquement significatif en raison d'un petit nombre de patients dans chaque groupe). Le taux de récurrence d'AVC n'est pas statistiquement différent chez les patients sous traitement antihypertenseur ou sans traitement. La courbe en J est observée que les patients soient sous traitement antihypertenseur ou non. Lorsque les patients sont divisés en trois groupes en fonction de leur PAS moyenne, le nadir de récurrence est maintenu dans les trois groupes pour une PAD de 80 à 84 mmHg, et la courbe en J est observée dans les trois groupes. Le taux de récurrence d'AVC augmente avec l'élévation de la PAS dans les groupes avec une PAD <math>\geq 85</math> mmHg. On observe la courbe en J même chez les patients avec une HTA systolique isolée, avec une PAS <math>\geq 160</math> et une PAD <math>&lt; 90</math>. La courbe en J concernant la PAD pour les coronaropathies est explicable par la perfusion diastolique des coronaires. Les PAS et PAD ont un</p>

	rôle dans la perfusion cérébrale. L'étude Framingham montre que la probabilité de survenue des AVC ischémiques est liée à la PAS et à la PAD. On n'observe pas ici cependant de courbe en J en ce qui concerne la PAS.
--	--

LIFE [28]

Titre	Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol.
Année de publication	2002
Type d'étude	Essai randomisé contrôlé en double aveugle, multicentrique, en intention de traiter.
Objectif	Déterminer si un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II améliore l'hypertrophie ventriculaire gauche, et par conséquent, réduit la morbidité cardiovasculaire et la mortalité.
Critère d'évaluation principal	Composé des décès cardiovasculaires, des IDM et AVC
Critères d'évaluations secondaires	Décès cardiovasculaires, IDM et AVC étudiés de façon individuelle Mortalité totale Hospitalisations pour insuffisance cardiaque ou angor Revascularisation Arrêt cardiaque réanimé Développement d'un diabète pour les patients non diabétiques lors de l'inclusion
Traitements étudiés	Losartan 50 à 100 mg par jour versus atenolol 50 à 100 mg par jour.
Remarques	La randomisation a eu lieu chez les patients présentant une PAS de 160-200 mmHg et/ou uen PAD de 95-115 mmHg après 1 à 2 semaines de traitement par placebo. L'essai a prévu une cible tensionnelle <140/90 mmHg. Les doses d'atenolol et de losartan initiées lors de la randomisation pouvaient être majorées, et un traitement par hydrochlorothiazide 12,5 à 25 mg par jour pouvait être associé, afin d'atteindre la cible tensionnelle.
Critères d'inclusion	Patients de 55 à 80 ans HTA traitée ou non Signes électrocardiographiques d'hypertrophie ventriculaire gauche
Critères d'exclusion	HTA secondaire IDM ou AVC dans les 6 mois précédant l'inclusion Angor nécessitant un traitement par $\beta$ -bloquant ou inhibiteurs calciques Insuffisance cardiaque ou fraction d'éjection ventriculaire $\leq$ 40% Trouble faisant nécessiter selon le médecin traitant un traitement par ARA II, $\beta$ -bloquant, hydrochlorothiazide, IEC.
Nombre de patients	9193
Durée de suivi	Au moins 4 ans ; en moyenne 4,8 ans.
Résultats	La cible tensionnelle est atteinte chez 48 % des patients dans le groupe losartan, et 45 % des patients du groupe atenolol. (49 % et 46 % pour la

	<p>cible de PAS, et 89 % dans les 2 groupes pour la PAD)</p> <p>Pour le critère d'observation principal: réduction du risque de 13 % dans le groupe losartan par rapport au groupe atenolol.</p> <p>Pour le critère "AVC": le risque est plus faible dans le groupe losartan (0.75, 0.63–0.89, p=0.001).</p> <p>Certains patients inclus avaient des antécédents d'AVC, mais on n'a pas d'information concernant le risque de récurrence ou la morbidité et mortalité dans ce sous-groupe de patients, ni sur les niveaux tensionnels à l'inclusion et au cours de l'étude.</p>
--	---



## MOSES [48]

Titre	Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: Principal Results of a Prospective Randomised Controlled Study (MOSES)
Année de publication	2005
Type d'étude	Essai randomisé contrôlé en double aveugle, multicentrique, en intention de traiter.
Objectif	Chez des patients hypertendus ayant des antécédents d'AVC, déterminer si, à un niveau de contrôle tensionnel équivalent, l'eprosartan est plus efficace que la nitrendipine dans la réduction de la morbidité et mortalité cardiovasculaire et cérébro-vasculaire.
Critère d'évaluation principal	Mortalité totale et le nombre d'événements cardiovasculaires et cérébro-vasculaires (AVC hémorragique ou ischémique ou AIT), en incluant tous les événements récurrents.
Critères d'évaluations secondaires	Tous les éléments du critère d'évaluation principal, étudiés individuellement Evaluation de la fonction cognitive
Traitements étudiés	Eprosartan 600 mg par jour versus nitrendipine 10 mg par jour
Remarque	Le traitement antihypertenseur habituel des patients a été arrêté au moment de la randomisation, qui détermine par quoi il est remplacé. Après trois semaines de traitement, la posologie de l'eprosartan ou de la nitrendipine est augmentée, ou une nouvelle classe médicamenteuse est instaurée, dans le but d'atteindre la cible tensionnelle fixée (<140/90 mmHg).
Critères d'inclusion	HTA nécessitant un traitement Antécédent cérébro-vasculaire (AIT, AVC ischémique ou hémorragique)
Critères d'exclusion	Occlusion ou sténose carotidienne > 70% Insuffisance cardiaque manifeste Age > 85 ans au moment de l'événement cérébro-vasculaire Traitement par anticoagulants pour une arythmie cardiaque Sténose mitrale ou aortique de haut grade Angor instable
Nombre de patients	1405
Durée de suivi	2 à 4 ans
Résultats	La diminution de pression artérielle est similaire dans les deux groupes, tout au long du suivi. En fin d'étude, la pression artérielle moyenne est de 137,5/80,8 mmHg dans le groupe eprosartan, et de 136,0/80,2 mmHg dans le groupe nitrendipine. Durant le suivi, 461 événements (décès, événements cardiovasculaires ou cérébro-vasculaires, récurrences incluses) sont survenus, avec une incidence plus faible dans le groupe eprosartan que dans le groupe nitrendipine (13,3 versus 16,7 %). L'incidence des AVC/AIT est également

	plus faible dans le groupe eprosartan, si on prend en compte les récurrences. Si on comptabilise uniquement le premier AVC/AIT, il n'y a plus de différence significative entre les deux groupes. On n'observe pas non plus de différence significative entre les deux groupes s'il on prend uniquement en compte les AVC ischémiques, AIT exclus.
--	--

## ONTARGET [40]

Titre	Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events The Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET).
Année de publication	2008
Type d'étude	Essai randomisé contrôlé en double aveugle.
Objectifs	Comparer l'effet d'un IEC le ramipril, à un ARA II le telmisartan, et à l'association des 2 traitements, chez des patients à haut risque (présentant de antécédents vasculaires, ou un diabète à haut risque)
Critère d'évaluation primaire	Critère composé de la mortalité cardiovasculaire, des IDM, AVC, et hospitalisations pour insuffisance cardiaque.
Critères d'évaluation secondaires	Critère composé de la mortalité cardiovasculaire, et des IDM et des AVC Apparition d'une insuffisance cardiaque Diabète ACFA Démence ou troubles cognitifs Néphropathie Revascularisation Mortalité totale Angor AIT Développement d'une insuffisance ventriculaire gauche Complications microvasculaires du diabète Changement du ratio PA cheville/bras Cancers
Traitements étudiés	Ramipril 10 mg par jour versus telmisartan 80 mg par jour versus association des 2 traitements
Remarque	Une phase de "run-in" en simple aveugle d'une durée de 3 semaines durant laquelle les patients ont été traités par ramipril 2,5 mg par jour pendant 3 jours, puis par telmisartan 40 mg et ramipril 2,5 mg pendant 7 jours, puis par telmisartan 40 mg et ramipril 5 mg par jour pendant 11 à 18 jours.
Critères d'inclusion	Patients ayant des antécédents de coronaropathie, AOMI, cérébrovasculaires, ou patients présentant un diabète avec atteinte d'organe cible.
Nombre de patients	25 577
Durée de suivi	56 mois
Résultats	La PA moyenne a été plus basse de 0,9/0,6 mmHg dans le groupe telmisartan et de 2,4/1,4 mmHg dans le groupe association médicamenteuse par rapport au groupe ramipril. Il n'y a pas de différence significative entre les groupes telmisartan et ramipril concernant le critère d'évaluation principal, ni entre les groupes association médicamenteuse et ramipril seul. Il existe plus d'effets indésirables dans le groupe association médicamenteuse.

PATS [44]

Titre	Post-Stroke Antihypertensive Treatment Study. A preliminary result.
Année de publication	1995
Type d'étude	Essai randomisé contrôlé en double aveugle, en intention de traiter.
Objectif	Déterminer si le traitement antihypertenseur peut réduire l'incidence des AVC fatals et non fatals chez des patients ayant des antécédents d'AVC ou d'AIT.
Critère d'évaluation principal	Risque d'AVC fatal et non fatal
Critères d'évaluations secondaires	Mort subite ou rapide d'origine cardiaque, IDM, hémorragie rétinienne ou exsudats, œdème papillaire, insuffisance cardiaque congestive, anévrisme aortique, développement d'une insuffisance rénale.
Traitements étudiés	Indapamide 2,5 mg par jour versus placebo
Remarques	La randomisation a eu lieu après une phase de "run-in" de 2 semaines durant laquelle, après l'arrêt de tous les traitements ayant un effet hypotenseur, les patients ont été traités en simple aveugle par placebo. Durant la 2 <sup>ème</sup> semaine, la PA des patients a été mesurée en position assise à plusieurs reprises. La PA moyenne des patients dans cette phase est leur PA initiale. Durant l'étude, en cas d'effet délétère du traitement (PA élevée ou trop basse), le traitement pouvait être modifié.
Critères d'inclusion	AIT ou AVC ischémique ou hémorragique mineur, ou AVC majeur sans handicap sévère.
Critères d'exclusion	Cancer, cardiopathie congestive, ACFA, hypertension secondaire, hyperthyroïdie, insuffisance rénale ou hépatique sévère, diabète insulino-dépendant, etc.
Nombre de patients	5665
Durée de suivi	2 ans en moyenne
Résultats	La pression artérielle moyenne à l'inclusion est 154/93 mmHg, 16 % des patients inclus sont normotendus (PA < 140/90 mmHg) et 57 % des patients ont une PA ≥ 160/95 mmHg. La PA moyenne à trois ans est respectivement de 144/87 mmHg et de 149/89 mmHg dans les groupes indapamide et placebo. L'incidence des AVC fatals et non fatals à 3 ans est de 9,4 % dans le groupe indapamide et de 12,3 % dans le groupe placebo, soit un risque relatif de 0,71 (p = 0,0009). Le bénéfice absolu est de 29 événements pour 1000 participants sur 3 ans. Il n'y a pas de différence significative en termes de mortalité totale. Bien que le nombre d'événements cardiovasculaires soit plus faible dans le groupe traitement, l'incidence des événements coronaires fatals et non fatals est plus élevée de façon non significative dans le groupe traitement.

***PROFESS*** [49]

Titre	PROFESS – Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes.
Année de publication	2008
Type d'étude	Essai randomisé contrôlé, en intention de traiter. Cet essai utilise un plan factoriel 2x2 et compare également une association d'aspirine et de dipirydamole LP au clopiogrel.
Objectif	Evaluer l'effet d'un traitement par telmisartan instauré précocément après un AVC.
Critères d'inclusion	Patients âgés de 55 ans ou plus ayant présenté un AVC ischémique dans les 90 jours précédant l'inclusion. Après l'inclusion de 6000 patients, le protocole a été modifié et a permis l'inclusion de patients plus jeunes (50 à 54 ans) et de patients dont l'AVC était moins récent (dans les 90 à 120 jours) s'ils présentent au moins 2 facteurs de risque supplémentaires.
Critères d'exclusion	AVC hémorragique, AVC responsable d'un handicap sévère, contre-indication à un des traitements étudiés, etc.
Produit testé	Telmisartan versus placebo
Critère d'évaluation principal	Récidive d'AVC
Critères d'évaluation secondaires	Evénements cardiovasculaires (mortalité d'origine cardiovasculaire, récurrence d'AVC, infarctus du myocarde, apparition ou aggravation d'une insuffisance cardiaque) et apparition d'un diabète.
Nombre de patients	20 332
Durée de suivi	2,5 ans
Remarque	Tous les patients pouvaient éventuellement recevoir d'autres traitements antihypertenseurs, au choix des investigateurs.
Résultats	PA plus basse de 3,8/2,0 mmHg dans le groupe telmisartan par rapport au groupe placebo: pas de différence significative entre les 2 groupes en termes de récurrence d'AVC, ni en termes de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs.

## PROGRESS [27]

Titre	Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study. Randomised trial of a perindopril-based regimen blood-pressure-lowering among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack.
Année de publication	2001
Type d'étude	Essai randomisé contrôlé en double aveugle multicentrique en intention de traiter.
Objectif	Evaluer les effets d'un traitement antihypertenseur flexible, impliquant un IEC (perindopril) et un diurétique (indapamide) sur le risque d'AVC et d'autres événements cardiovasculaires majeurs chez des individus ayant des antécédents d'AVC ou d'AIT.
Critère d'évaluation principal	AVC fatals et non fatals
Critères d'évaluations secondaires	AVC fatals ou invalidants Événements cardiovasculaires (AVC, IDM, ou décès d'origine vasculaire) Mortalité totale Hospitalisations Autres: démence et fonction cognitive
Traitements étudiés	Perindopril 4mg par jour, éventuellement associé à indapamide (2,5 mg par jour, ou 2 mg par jour dans les centres d'investigation japonais) versus placebo ou double placebo. Le choix d'instaurer la monothérapie ou la bithérapie était laissé à l'investigateur.
Remarques	La randomisation a eu lieu après une phase de "run-in" pendant laquelle tous les participants potentiels à l'étude ont été traités par perindopril pendant 4 semaines afin de ne pas inclure les patients intolérants à ce traitement. 50 % des patients inclus sont déjà sous traitement antihypertenseur.
Critères d'inclusion	AVC ischémique ou hémorragique ou AIT dans les 5 dernières années. Patients cliniquement stables depuis au moins 2 semaines après l'événement vasculaire le plus récent avant l'entrée dans l'étude
Critères d'exclusion	Indication formelle d'IEC ou contre-indication aux IEC Handicap susceptible d'empêcher la fréquentation régulière des cliniques d'étude
Nombre de patients	6105
Durée de suivi	4 ans
Résultats	PA plus basse de 9/4 mmHg dans le groupe traité par rapport au groupe placebo: diminution du risque d'AVC de 28 % (IC 95 % : 17-38), diminution du risque d'événements cardiovasculaires majeurs de 26 % (IC 95 % : 16-34). Pas de différence en termes de mortalité totale. PA plus basse de 5/3 mmHg dans le groupe perindopril seul par rapport au placebo: pas d'effet significatif sur le risque d'AVC ni sur le risque d'événement cardiovasculaire majeur.

	<p>PA plus basse de 12/5 mmHg dans le groupe traité par bithérapie par rapport au double placebo: diminution du risque d'AVC de 43% (IC 95 % : 30-54), diminution du risque d'événement cardiovasculaire majeur de 40 %. La pression artérielle moyenne à l'inclusion est de 147/86 mmHg.</p> <p>Les patients ont été classés en deux groupes en fonction de la pression artérielle mesurée à l'inclusion: hypertendus (PAS <math>\geq</math> 160 mmHg et/ou PAD <math>\geq</math> 90 mmHg) et non-hypertendus. Les diminutions du risque d'AVC et du risque d'événements vasculaires majeurs avec le traitement actif sont similaires dans ces deux groupes.</p>
--	---

**Rodgers-96** [59]

Titre	Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease.
Année de publication	1996
Type d'étude	Etude observationnelle rétrospective.
Remarque	Basée sur la population de l'essai UK-TIA [100]
Objectif	Evaluer la relation entre la pression artérielle et le risque d'AVC chez des patients ayant des antécédents d'AVC mineur.
Critères d'inclusion	Antécédent d'AIT, d'amaurose fugace, d'AVC mineur
Durée de suivi	4 ans en moyenne
Nombre de patients	2435
Résultats	<p>Le risque d'AVC est établi pour quatre groupes de patients définis par la PAD (<math>\leq 79</math>, 80-89, 90-99, et <math>\geq 100</math> mmHg) et la PAS (<math>\leq 129</math>, 130-149, 150-169, et <math>\geq 170</math> mmHg) à l'inclusion. Les risques relatifs ont été ensuite recalculés en fonction de la pression artérielle habituelle à la fin des 4 années de suivi. Les résultats montrent une relation directe et continue entre les pressions artérielles diastolique et systolique habituelles et le risque relatif d'AVC. Chaque diminution de 5 mmHg de PAD est associée à une baisse de 34 % des AVC, et chaque diminution de 10 mmHg de PAS est associée à une baisse de 28 % des AVC. Les proportions de patients présentant un nouvel AVC durant le suivi sont respectivement de 7,1 %, 10,0 %, 14,8 %, et 17,3 % dans les quatre groupes définis par la pression artérielle initiale. Ces résultats ne montrent pas de relation en courbe en J entre la pression artérielle et le risque d'AVC, et suggèrent que la pression artérielle est un déterminant important du risque d'AVC chez les patients normotendus et hypertendus ayant un antécédent d'AVC mineur. La différence absolue entre les risques de récurrences d'AVC avec une diminution de PAD de 5 mmHg est beaucoup plus importante dans cet essai que dans les essais réalisés en prévention primaire.</p>



## SCOPE [46]

Titre	The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial.
Année de publication	2003
Type d'étude	Essai randomisé contrôlé en double aveugle, multicentrique.
Objectif	Evaluer si un traitement antihypertenseur par candesartan chez des patients âgés présentant une HTA modérée permet une diminution des événements cardiovasculaires, des troubles cognitifs et de la démence.
Critères d'évaluation primaire	Evénements cardiovasculaires (composite de la mortalité cardiovasculaire, des AVC non fatals et des IDM non fatals).
Critères d'évaluation secondaires	Mortalité cardiovasculaire AVC et IDM fatals et non fatals Fonction cognitive évaluée par le MMSE Démence
Traitements étudiés	Candesartan 8 à 16 mg par jour versus placebo.
Remarques	D'autres traitements antihypertenseurs pouvaient être utilisés si besoin. La randomisation a eu lieu après une phase de "run-in" durant laquelle les traitements antihypertenseurs des patients traités avant l'étude ont été remplacés par de l'hydrochlorothiazide.
Critères d'inclusion	Patients âgés de 70 à 89 ans PAS 160-179 mmHg et/ou PAD 90-99 mmHg Mini Mental State Examination (MMSE) test score > 24
Critères d'exclusion	HTA secondaire, PAS > 180 mmHg, hypotension orthostatique Nécessité d'un traitement autre que hydrochlorothiazide durant la phase de "run-in" AVC ou IDM dans les 6 mois précédant l'inclusion Insuffisance cardiaque décompensée Insuffisance rénale Elévation des enzymes hépatiques Contre-indication au candesartan ou à l'hydrochlorothiazide Maladies graves engageant le pronostic vital Alcoolisme Démence Troubles mentaux
Nombre de patients	4964 patients
Durée de suivi	3,7 ans
Résultats	La PA a diminué de 21,7/10,8 mmHg dans le groupe candesartan, et de 18,5/9,2 mmHg dans le groupe contrôle. (-3,2/1,6 mmHg) La réduction du risque d'événement cardiovasculaire majeur dans le groupe candesartan n'est pas statistiquement significative.

	<p>Le risque d'AVC a été diminué de 27,8 % (IC 95 % : 1.3-47.2, P 0.04), dans le groupe candesartan. Le risque d'AVC fatal a été diminué de 27,8 %, et le risque d'AVC été diminué 23,6 %, mais ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs.</p> <p>Il n'y a pas de différence significative concernant la mortalité cardiovasculaire.</p>
--	--

Vokó-99 [39]

Titre	J-shaped Relation Between Blood Pressure and Stroke in Treated Hypertensives
Année de publication	1999
Type d'étude	Etude de cohorte prospective
Objectif	Etudier la relation entre hypertension et AVC chez les patients âgés de plus de 55 ans
Critère d'évaluation principal	Risque d'AVC selon les patients présentant une pression artérielle normale, une hypertension, une hypertension systolique isolée.
Critères d'évaluation secondaires	Lien entre la pression artérielle et le risque d'AVC chez les patients traités ou non pour une hypertension.
Critères d'inclusion	Patients de plus de 55 ans normotendus et hypertendus (HTA définie par une pression artérielle $\geq 160/95$ mmHg ou traitement antihypertenseur, HTA systolique isolée définie par PAS $\geq 160$ et PAD $< 90$ mmHg).
Durée de suivi	4,7 ans
Nombre de patients	6927
Résultats	Une association significative entre l'HTA, l'HTA systolique isolée, et le risque de survenue d'un premier AVC est observée. Chez les sujets non traités par antihypertenseur, le risque est continu avec la PAS et la PAD. Chez les patients sous traitement antihypertenseur, le risque d'AVC a une relation avec la PAS et la PAD en courbe en J. Cette courbe en J est statistiquement significative pour la PAD. Ce résultat persiste lorsque les sujets présentant une HTA systolique isolée sont écartés de l'analyse, ainsi qu'en cas d'analyse ajustant la PAS, et excluant les patients aux antécédents de coronaropathie.



## 7. Références

1. La prévention et la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux en France. Synthèse du rapport au Ministère de la santé et des sports.  
Elisabeth Fery-Lemonnier. Juin 2009. (ISRN SAN-DHOS/RE-09-2-FR)
2. Prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire.  
Haute Autorité de Santé. 2008.
3. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study.  
M. J. O'Donnell, D. Xavier, L. Liu *et al.*  
*Lancet* 2010 ; 376 : 112-23
4. Blood Pressure Reduction and Secondary Prevention of Stroke and Other Vascular Events: A Systematic Review.  
P. Rashid, J. Leonardi-Bee and P. Bath.  
*Stroke* 2003 ; 34 : 2741-2748.
5. Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle. Actualisation 2005.  
Haute Autorité de Santé. 2005.
6. 2003 World Health Organization (WHO)/ International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension.  
World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group  
N. Kaplan, S. Mendis, N. Poulter *et al.*  
*Journal of hypertension* 2003 ; 21 : 1983-1992.
7. 7th Report of Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure.  
A. V. Chobanian, George L. Bakris, Henry R. Black *et al.*  
*Hypertension* 2003 ; 42 : 1206-1252.  
*Journal of the American Medical Association* 2003 ; 289 : 2560-2571.  
<http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/>
8. Guidelines for management of hypertension : report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004—BHS IV.  
B. Williams, N. R. Poulter, M. J. Brown *et al.*  
*Journal of Human Hypertension* 2004 ; 18 : 139-185.
9. Latin American guidelines on hypertension.  
R. A. Sanchez, M. Ayala, H. Baglivo *et al.*  
*Journal of Hypertension* 2009 ; 27 : 905-922.
10. Reappraisal of European guidelines on hypertension management : a European Society of Hypertension Task Force document.  
G. Mancia, S. Laurent, E. Agabiti-Rosei *et al.*  
*Journal of Hypertension* 2009 ; 27 : 2121-2158.
11. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2009).  
T. Ogihara, K. Kikuchi, H. Matsuoka *et al.*  
*Hypertension Research* 2009 ; 32 : 3-107.
12. Guide to management of hypertension 2008-Assessing and managing raised blood pressure in adults-Updated December 2010.  
<http://www.heartfoundation.org.au>
13. The 2010 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: Part I – blood pressure measurement, diagnosis and assessment of risk.  
R. R. Quinn, B.R. Hemmelgarn, R. S. Padwal *et al.*  
*Canadian Journal of Cardiology* 2010 ; 26 : 241-248.
14. The 2010 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: Part 2 – therapy.  
D. G. Hackam, N. A. Khan, B. R. Hemmelgarn *et al.*  
*Canadian Journal of Cardiology* 2010 ; 26 : 249-258.

15. Intercollegiate Stroke Working Party. *National clinical guideline for stroke*, 3rd edition. London: Royal College of Physicians, 2008.  
D. Wade, A. Rudd, M. Brown *et al.*  
<http://bookshop.rcplondon.ac.uk/>
16. Scottish Intercollegiate Guidelines Network Management of Patients with Stroke or TIA: assessment, investigation, immediate management and secondary prevention. 2008.  
K. Brown, T. Howe, R. Madhok *et al.*  
<http://www.sign.ac.uk/>
17. Guidelines for Management of ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008.  
The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee.  
P. A. Ringleb, M-G. Bousser, G. Ford *et al.*  
*Cerebrovascular Diseases* 2008 ; 25 : 457-507.
18. Clinical Guidelines for Stroke Management 2010.  
<http://www.strokefoundation.com.au/>
19. Canadian Best Practice Recommendations for Stroke Care (update 2010)  
M. P. Lindsay, G. Gubitz, M. Bayley *et al.*  
<http://www.strokebestpractices.ca/>
20. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association.  
K. L. Furie, S. E. Kasner, R. J. Adams *et al.*  
*Stroke* 2011 ; 42 : 227-276.
21. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial  
L. Hansson, A. Zanchetti, S. G. Carruthers *et al.*  
*Lancet* 1998 ; 351 : 1755-62.
22. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes.  
E. J. Lewis, L. G. Hunsicker, W. R. Clarke *et al.*  
*New England Journal of Medicine* 2001 ; 345 : 851-886.
23. 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).  
SHEP Cooperative Research Group.  
J. L. Probstfield, E. Schron, J.A. Cutler *et al.*  
*Journal of the American Medical Association* 1991 ; 265 : 3255-3264.
24. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension  
J. A. Staessen, R. Fagard, L. Thijs *et al.*  
*Lancet* 1997 ; 350 : 757-764.
25. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38.  
UK Prospective Diabetes Study Group.  
*British Medical Journal* 1998 ; 317 : 703-713.
26. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy.  
B. M. Brenner, M. E. Cooper, D. De Zeeuw *et al.*  
*New England Journal of Medicine* 2001 ; 345 : 861-869.
27. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack.  
PROGRESS Collaborative Group.  
S. MacMahon, B. Neal, C. Tzourio *et al.*  
*Lancet* 2001 ; 358 : 1033-1041.
28. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol.  
B. Dahlöf, R. B. Devereux, S. E. Kjeldsen *et al.*  
*Lancet* 2002 ; 359 : 995-1003.

29. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies.  
Lewington, R. Clarke, N. Qizilbash *et al.*  
*Lancet* 2002 ; 360 : 1903-1913.
30. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT).  
C. D. Furberg, J. T. Wright, B. R. Davis *et al.*  
*Journal of the American Medical Association* 2002 ; 288 : 2981-2997.
31. Components of blood pressure and risk of atherothrombotic brain infarction: the Framingham study.  
W. B. Kannel, T. R. Dawber, P. Sorlie *et al.*  
*Stroke* 1976 ; 7 : 327-331.
32. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias  
S. MacMahon, R. Peto, J. Cutler *et al.*  
*Lancet* 1990 ; 335 : 765-774.
33. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context.  
R. Collins, R. Peto, S. MacMahon *et al.*  
*Lancet* 1990 ; 335 : 827-838.
34. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and coronary heart disease.  
R. Collins, S. MacMahon.  
*British Medical Bulletin* 1994 ; 50 : 272-298.
35. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study.  
S. Yusuf, S. Hawken, S. Ôunpuu *et al.*  
*Lancet* 2004 ; 364 : 937-952.
36. Consenso de hipertensión Arterial  
*Revista Argentina de Cardiología* 2007 ; 75(Suppl 3) : 1-43.
37. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial.  
J. Bosch, S. Yusuf, J. Pogue *et al.*  
*British Medical Journal* 2002 ; 324 : 1-5.
38. Blood Pressure reduction for the secondary prevention of stroke: a Chinese trial and a systematic review of the literature.  
L. Liu, Z. Wang, L. Gong *et al.*  
*Hypertension Research* 2009 ; 32 : 1032-1040.
39. J-Shaped Relation Between Blood Pressure and Stroke in Treated Hypertensives.  
Z. Vokó, M. L. Bots, A. Hofman *et al.*  
*Hypertension* 1999 ; 34 : 1181-1185.
40. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events.  
The ONTARGET Investigators.  
S. Yusuf, K. K. Teo, J. Pogue *et al.*  
*New England Journal of Medicine* 2008 ; 358 : 1547-1559.
41. The ACCESS Study: Evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors.  
J. Schrader, S. Lüders, A. Kulschewski *et al.*  
*Stroke* 2003 ; 34 : 1699-1703.
42. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial.  
H. Arima, J. Chalmers, M. Woodward *et al.*  
*Journal of Hypertension* 2006 ; 24 : 1201-1208.
43. Recurrent Stroke According to Stroke Subtype and Medical History: The Effects of a Perindopril-Based Blood Pressure-Lowering Regimen on the Risk of PROGRESS Trial.  
N. Chapman, R. Huxley, C. Anderson *et al.*  
*Stroke* 2004 ; 35 : 116-121.

44. Post-Stroke Antihypertensive Treatment Study. A preliminary result.  
PATS collaborative group.  
L. Liu, L. Gong, G. Liu *et al.*  
*Chinese Medical Journal* 1995 ; 108 : 710-717.
45. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients.  
The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators.  
S. Yusuf, P. Sleight, G. Dagenais *et al.*  
*New England Journal of Medicine* 2000 ; 342 : 145-153.
46. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial.  
H. Lithell, L. Hansson, I. Skoog *et al.*  
*Journal of Hypertension* 2003 ; 21 : 875-886.
47. The Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) – Major CV events and stroke in subgroups of patients.  
P. Trenkwalder, D. Elmfeldt, A. Hofman *et al.*  
*Blood Pressure* 2005 ; 14 : 31-37.
48. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared With Nitrendipine for Secondary Prevention: Principal Results of a Prospective Randomized Controlled Study (MOSES).  
J. Schrader, S. Lüders, A. Kulschewski *et al.*  
*Stroke* 2005 ; 36 : 1218-1224.
49. Telmisartan to Prevent Recurrent Stroke and Cardiovascular Events.  
S. Yusuf, H-C. Diener, R. L. Sacco *et al.*  
*New England Journal of Medicine* 2008 ; 359 : 1225-1237.
50. Hypotensive therapy in stroke survivors.  
A. B. Carter.  
*Lancet* 1970; 1: 485–489.
51. Effect of Antihypertensive Treatment on Stroke Recurrence.  
Hypertension-Stroke Cooperative Study Group.  
*Journal of the American Association of Medicine* 1974 ; 229 : 409-418.
52. Atenolol in Secondary Prevention after Stroke.  
S. Eriksson, B-O. Olofsson, P-O. Wester.  
*Cerebrovascular Diseases* 1995 ; 5 : 21-25.
53. The Dutch TIA Trial Study Group. Trial of secondary prevention with atenolol after transient ischaemic attack or non-disabling ischaemic stroke.  
The Dutch TIA Trial Study Group.  
A. Algra, J. van Gijn, L. J. Kappelle *et al.*  
*Stroke* 1993 ; 24: 543-548.
54. Effects of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke. Gathering the evidence; The INDANA (INDividual Data ANALysis of Antihypertensive intervention trials) Project Collaborators.  
F. Gueyffier, J-P. Boissel, F. Boutitie *et al.*  
*Stroke* 1997 ; 28 : 2557-2562.
55. Blood Pressure and Stroke. An Overview of Published Reviews.  
C. M. M. Lawes, D. A. Bennett, V. L. Feigin *et al.*  
*Stroke* 2004 ; 35 : 1024-1033.
56. Blood pressure lowering treatment for preventing stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis.  
S. E. Lakhan, M. T. Sapko.  
*International Archives of Medicine* 2009 ; 2 : 30.
57. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients.  
L. Liu, Y. Zhang, G. Liu *et al.*  
*Journal of Hypertension* 2005 ; 23 : 2157–2172.
58. The J-curve phenomenon in stroke recurrence.  
K. Irie, T. Yamaguchi, K. Minematsu *et al.*  
*Stroke* 1993 ; 24 : 1844-1849.



59. Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease.  
A. Rodgers, S. MacMahon, G. Gamble *et al.*  
*British Medical Journal* 1996 ; 313 : 147.
60. Control of Hypertension and Risk of Stroke Recurrence.  
G. Friday, M. Alter, S-M. Lai.  
*Stroke* 2002 ; 33 : 2652-2657.
61. International Society of Hypertension (ISH): statement on blood pressure lowering and stroke prevention.  
International Society of Hypertension Writing Group.  
*Journal of Hypertension* 2003 ; 21 : 651–663.
62. Effects of Blood Pressure Lowering With Perindopril and Indapamide Therapy on Dementia and Cognitive Decline in Patients With Cerebrovascular Disease.  
PROGRESS Collaborative Group.  
C. Tzourio, C. Anderson, N. Chapman *et al.*  
*Archives of Internal Medicine* 2003 ; 163 : 1069-1075.
63. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Statement for Healthcare Professionals From the Co-Sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline.  
R. L. Sacco, R. Adams, G. Albers *et al.*  
*Stroke* 2006 ; 37 : 577-617.
64. 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).  
G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak *et al.*  
*Journal of Hypertension* 2007 ; 25 : 1105-1187.
65. Antihypertensive Treatment after Stroke and All-Cause Mortality – An Analysis of the General Practitioner Research Database (GPRD).  
A. M. Toschke, C. D. A. Wolfe, P. U. Heuschmann *et al.*  
*Cerebrovascular Diseases* 2009 ; 28 : 105-111.
66. Relative role of systolic, diastolic and pulse pressure as risk factors for cardiovascular events in the Brisighella Heart Study.  
C. Borghi, A. Dormi, E. Ambrosioni *et al.*  
*Journal of Hypertension* 2002 ; 20 : 1737-1742.
67. Systolic blood pressure and mortality.  
S. Port, L. Demer, R. Jennrich *et al.*  
*Lancet* 2000 ; 355 : 175-180.
68. "Préhypertension artérielle" un concept utile aux marchands, pas aux patients.  
*La Revue Prescrire* 2006 ; 26 : 842-844.
69. 1999 World Health Organization/International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension.  
M. Alderman, K. Arakawa, L. Beilin *et al.*  
*Journal of Hypertension* 1999 ; 17 : 151-183.
70. Is the Relation of Systolic Blood Pressure to Risk of Cardiovascular Disease Continuous and Graded, or Are There Critical Values?  
W. B. Kannel, R. S. Vasan, D. Levy.  
*Hypertension* 2003 ; 42 : 453-456.
71. Chez les adultes hypertendus sans complication ni diabète : quelle pression artérielle viser?  
*La Revue Prescrire* 2010 ; 30 : 315-316.
72. The PROGRESS trial three years later: time for a balanced report of effectiveness.  
R. Wennberg, C. Zimmermann.  
*British Medical Journal* 2004 ; 329 : 968-971.
73. The PROGRESS trial: questions about the effectiveness of angiotensin converting enzyme inhibitors.  
B. M. Psaty, N. S. Weiss, C. D. Furberg *et al.*  
*American Journal of Hypertension* 2002 ; 15 : 472-474.

74. Commentary: The PROGRESS trial three years later: time for more action, less distraction  
S. MacMahon, B. Neal, A. Rodgers *et al.*  
*British Medical Journal* 2004 ; 329 : 968-71.
75. Prescrire un diurétique après un accident vasculaire cerebral. Des données favorables aussi chez les normotendus.  
*La Revue Prescrire* 2002 ; 22 : 373-375.
76. L'essai PROGRESS a-t-il été mal rapporté par la revue Prescrire?  
*La Revue Prescrire* 2002 ; 22 : 796-3 – 796-4.
77. Re-examination of some of the Framingham blood-pressure data.  
T. W. Anderson  
*Lancet* 1978 ; 312 : 1139-1141.
78. Relation of reduction in pressure to first myocardial infarction in patients receiving treatment for severe hypertension.  
G. Stewart  
*Lancet* 1979 ; 313 : 861-865.
79. Benefits and potential harm of lowering high blood pressure.  
J. M. Cruickshank, J. M. Thorp, F. J. Zacharias.  
*Lancet* 1987 ; 329 : 581-584.
80. The J-Curve Phenomenon and the Treatment of Hypertension is There a Point Beyond Which Pressure Reduction Is Dangerous?  
L. Farnett, C. D. Mulrow, W. D. Linn *et al.*  
*Journal of the American Medical Association* 1991 ; 265 : 489-495.
81. Effectiveness of Lowering Blood Pressure to Prevent Stroke Versus to Prevent Coronary Events.  
S. G. Chrysant, G. S. Chrysant.  
*American Journal of Cardiology* 2010 ; 106 : 825-829.
82. Dogma Disputed: Can Aggressively Lowering Blood Pressure in Hypertensive Patients with Coronary Artery Disease Be Dangerous?  
F. H. Messerli, G. Mancia, R. Conti *et al.*  
*Annals of Internal Medicine* 2006 ; 144 : 884-893.
83. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial Study.  
P. Sleight, J. Redon, P. Verdecchia *et al.*  
*Journal of Hypertension* 2009 ; 27 : 1360-1369.
84. J-curve revisited: an analysis of blood pressure and cardiovascular events in the Treating to New Targets (TNT)trial.  
S. Bangalore, F. H. Messerli, C-C. Wun *et al.*  
*European Heart Journal* 2010 ; 31 : 2897-2908.
85. The "J Curve" Problem Revisited: Old and New Findings.  
G. Grassi, F. Quarti-Trevano, R. Dell'Oro *et al.*  
*Current Hypertension Reports* 2010 ; 12 : 290-95.
86. Blood pressure targets of antihypertensive treatment: up and down the J-shaped curve  
A. Zanchetti  
*European Heart Journal* 2010 ; 31 : 2837-2840.
87. ESCAPE-ancillary blood pressure measurement study: end-digit preference in blood pressure measurement within a cluster-randomized trial  
J.P Lebeau, D. Pouchain, D. Huas *et al.*  
*Blood Pressure Monitoring* 2011 ; 16 : 74-79.
88. Comparison of agreement between different measures of blood pressure in primary care and daytime ambulatory blood pressure.  
P. Little, J. Barnett, L. Barnsley *et al.*  
*British Medical Journal* 2002 ; 325 : 254.
89. Multiple Clinic and Home Blood Pressure Measurements Versus Ambulatory Blood Pressure Monitoring  
A. Jula, P. Puukka, H. Karanko.  
*Hypertension* 1999 ; 34 : 261-266.
90. Blood pressure control by home monitoring: meta-analysis of randomised trials.  
F. P. Cappuccio, S. M. Kerry, L. Forbes *et al.*  
*British Medical Journal* 2004 ; 329 : 145.

91. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan.  
T. Ohkubo, Y. Imai, I. Tsuji *et al.*  
*Journal of Hypertension* 1998 ; 16 : 971–975.
92. Differential Impact of Blood Pressure–Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study.  
B. Williams, P. S. Lacy, S. M. Thom *et al.*  
*Circulation* 2006 ; 113 : 1213-1225.
93. FLAHS 2009. Les chiffres de l’hypertension. L’âge des artères. Les traitements de l’HTA.  
Rapport d’étude.  
*Comité Français de lutte contre l’HTA (CFLHTA).*  
[http://www.comitehta.org/index.php?option=com\\_docman&Itemid=94&limitstart=5](http://www.comitehta.org/index.php?option=com_docman&Itemid=94&limitstart=5)
94. Adherence to long-term therapies. Evidence for action.  
*WHO Library*  
<http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241545992.pdf>
95. What should clinicians do when faced with conflicting recommendations? Find guidelines that are systematic and transparent, and make informed judgments.  
A. D. Oxman, P. Glasziou, J. W. Williams.  
*British Medical Journal* 2008 ; 337 : a2530.
96. *Formindep.*  
Association pour une formation et une information médicales indépendantes de tout autre intérêt que celui de la santé des personnes.  
<http://www.formindep.org/>
97. Blood-pressure-lowering treatment for preventing recurrent stroke, major vascular events, and dementia in patients with a history of stroke or transient ischaemic attacks  
M. Vergouwen, R. de Haan, W. A van Gool *et al.*  
*Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009 ; Issue 3. Art. No.: CD007858
98. Protocol for Past BP: a randomised controlled trial of different blood pressure targets for people with a history of stroke or transient ischaemic attack (TIA) in primary care  
K. Fletcher, J. Mant, R. McManus *et al.*  
*BMC Cardiovascular Disorders* 2010 ; 10:37.
99. Treating to New Targets (TNT) Study: does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit?  
D. D. Walters, J. R. Guyton, D. M. Herrington *et al.*  
*American Journal of Cardiology* 2004 ; 93 : 154-158.
100. The United Kingdom Transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results.  
UK-TIA Study Group  
*Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 1991 ; 54 : 1044-1054.



VU

NANCY, le **20 septembre 2011**

Le Président de Thèse

**Professeur X. DUCROCQ**

NANCY, le **20 septembre 2011**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Par délégation,

**Mme le Professeur M.C. BÉNÉ**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE 3763

NANCY, le 26/09/2011

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Par délégation

**Madame C. CAPDEVILLE-ATKINSON**



---

## RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) représentent la troisième cause de mortalité en France. L'hypertension artérielle en est le principal facteur de risque, et un facteur de risque majeur de récurrence. Les praticiens cherchant à faire bénéficier des meilleurs soins à leurs patients, c'est-à-dire avec le meilleur rapport bénéfices/risques selon les données actuelles de la science, peuvent chercher les réponses à leurs questions dans les recommandations de bonnes pratiques professionnelles qui leur sont destinées. Cependant, concernant la question du seuil d'intervention et de la cible tensionnelle chez les patients en prévention secondaire après un AVC, les recommandations des sociétés savantes sont divergentes. Nous avons fait un état de la question en synthétisant les principales recommandations disponibles en 2011, et en cherchant l'origine de ces divergences, qui semblent être liées à des différences dans l'interprétation des essais cliniques. Les bénéfices de la diminution de la pression artérielle par les traitements antihypertenseurs en prévention secondaire après AVC sont clairs, mais on ne peut pas aujourd'hui arrêter un seuil d'intervention ni une cible tensionnelle. Des essais cliniques de grande ampleur sont attendus pour élucider cette question. Il faut néanmoins garder à l'esprit, quand les seuils d'intervention et cibles tensionnelles sont discutés à quelques millimètres de mercure près, que la mesure de la pression artérielle est actuellement réalisée de façon insatisfaisante, et que l'observance des patients est insuffisante. Les praticiens ont donc également à travailler ces aspects pour améliorer les soins délivrés à leurs patients.

---

### TITRE EN ANGLAIS

Blood pressure target after stroke: An unresolved issue in 2011.

---

THÈSE : MÉDECINE GÉNÉRALE ; ANNÉE 2011

---

### MOTS CLEFS :

Accident vasculaire cérébral ; Prévention secondaire ; Pression artérielle ; Hypertension artérielle ; Seuil d'intervention ; Cible tensionnelle ; Recommandations

---

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

**UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY-1**  
Faculté de Médecine de Nancy  
9, avenue de la Forêt de Haye  
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

---