



P. LAVALLÉE

Service de Neurologie et Centre d'Accueil
et de Traitement de l'Attaque Cérébrale,
Hôpital Bichat, PARIS.

Prévention médicale primaire des AVC ischémiques.

Objectifs de pression artérielle et de cholestérolémie

L'hypertension artérielle est le facteur de risque majeur de l'AVC, dont le traitement réduit le risque de 40 %. L'objectif de pression artérielle est inférieur à 140/90, sauf pour les diabétiques (< 130/85). Mais l'on sait que plus basse est la pression artérielle, plus bas est le risque d'AVC.

Parce que chaque millimètre de mercure compte, toute action permettant d'atteindre l'objectif doit être mise en œuvre pour améliorer l'adhésion au traitement, au premier rang l'automesure tensionnelle et les cliniques de préventions avec infirmières praticiennes.

Cependant, la prévention primaire de l'AVC nécessite désormais une approche cardiovasculaire globale.

Un patient à haut risque ("risque coronaire équivalent" au sens des experts de NCEP-III, c'est-à-dire un risque d'événement cardiovasculaire – incluant l'AVC – à 10 ans supérieur à 20 %) nécessite une baisse de son LDL-cholestérol en plus de la baisse de sa pression artérielle, même si son LDL-cholestérol est dans les valeurs considérées comme normales. On suivra pour cela les recommandations récentes de l'AFSSAPS.

L'arrêt du tabac, l'exercice physique régulier et suffisant, un régime riche en fruits et légumes et viande et poisson sont aussi des mesures préventives d'un premier AVC démontrées efficaces.

L'infarctus cérébral (IC) est une maladie fréquente et grave. Dans nos pays occidentaux, c'est la troisième cause de mortalité et la première cause de handicap. La prévalence des AVC va augmenter compte tenu du vieillissement de la population. La prévention primaire des IC est donc un enjeu de Santé publique.

L'hypertension artérielle (HTA) est le principal facteur de risque modifiable d'IC. Viennent ensuite le diabète, le tabagisme, l'obésité, la sédentarité, l'excès d'alcool, le régime riche en sel et pauvre en potassium. Le lien entre hypercholestérolémie et IC est plus complexe, mais semble bien réel. Plusieurs études ont montré que le traitement antihypertenseur et les statines étaient efficaces pour éviter la survenue d'un premier infarctus cérébral.

■ OBJECTIF TENSIONNEL EN PREVENTION PRIMAIRE DE L'INFARCTUS CERVEBRAL

L'HTA est le facteur de risque modifiable le plus important. Elle multiplie par 3 à 5 le risque relatif d'IC. Le risque attribuable à l'HTA pour l'IC est élevé (30-50 %). Il semble ne pas exister de valeur seuil critique de pression artérielle au-delà de laquelle le risque d'IC augmente, mais une relation continue tant pour la pression artérielle systolique que diastolique. C'est ce qu'ont montré Stamler *et al.* [1] aux Etats-Unis et qui a été confirmé plus tard dans une méta-analyse portant sur 450 000 patients issus de cohortes avec plus de 13 000 accidents vasculaires cérébraux sur une période de 16 ans (*fig. 1*) [2].

Traiter l'HTA diminue le risque de survenue d'un infarctus cérébral dans tous les groupes d'âge, quel que soit le sexe, et chez les diabétiques [3-5]. La diminution du risque est d'environ 35-40 % pour une diminution de la pression artérielle systolique de 10 à 12 mmHg et de la diastolique de 5 à 6 mmHg (*fig. 2*) [6]. Cela est vrai pour les hypertension artérielles modérées ou sévères, l'hypertension systolique isolée et l'hypertension diastolique.

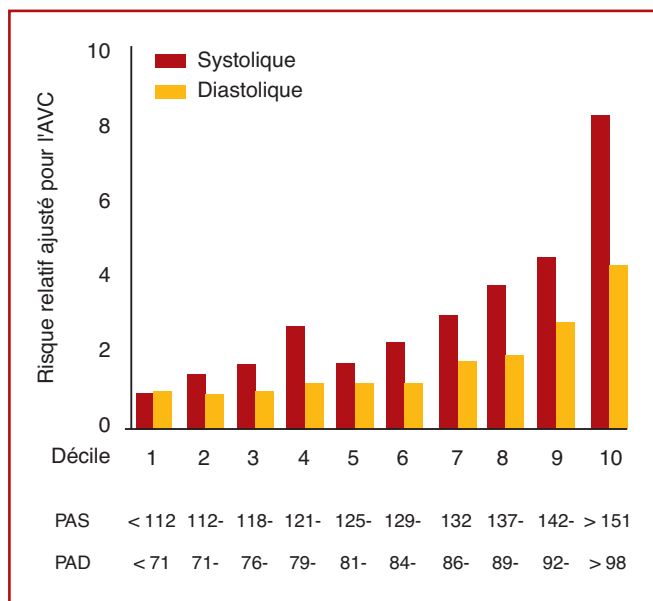


Fig. 1 : Relation entre niveau de pression artérielle systolique (PAS), diastolique (PAD) et survenue d'un premier infarctus cérébral. D'après Stamler et al. [1].

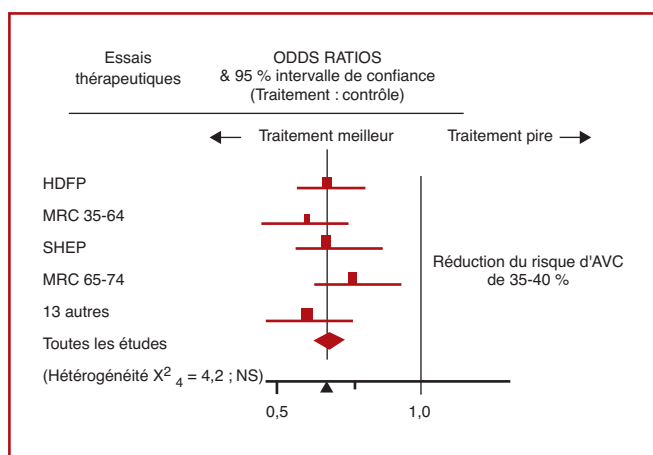


Fig. 2 : Méta-analyse portant sur l'effet du traitement de l'hypertension en prévention primaire de l'AVC. D'après Collins et al.

Dans l'étude HDFP, le traitement d'une hypertension artérielle diastolique (PAD 90-104 mmHg) par diurétiques $\pm$ bêtabloquants $\pm$ hydralazine $\pm$ guanéthidine sulfate vs placebo diminuait le risque d'AVC de 35 %. Trois essais randomisés contre placebo ont montré que le traitement de l'hypertension systolique isolée diminuait le risque d'AVC. Dans SHEP (PAS entre 160 et 219 mmHg), la chlortalidone (diurétique) $\pm$ bêtabloquants diminuaient le risque d'AVC de 36 % [7]. Dans Syst-Eur et Syst-China, les inhibiteurs calciques $\pm$ inhibiteur de conversion et diurétique diminuaient le risque d'AVC de 42 % [8, 9]. Depuis, de "nouvelles" classes thérapeutiques comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antago-

nistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ont été comparées aux anciennes classes. Les IEC et les ARA II étaient également efficaces dans la prévention de l'AVC.

Si l'efficacité du traitement de l'hypertension artérielle dans la prévention des événements vasculaires et notamment de l'AVC ne fait aucun doute, le niveau de pression artérielle à atteindre n'est pas connu. Si, comme nous l'avons vu, d'une part le risque d'AVC augmente avec le niveau de pression artérielle, et, d'autre part une diminution de PAD aussi faible que 2 mmHg pouvait diminuer de 15 % le risque d'AVC comme Cook *et al.* l'ont montré, peu d'études ont testé l'hypothèse qu'un traitement plus agressif de l'HTA serait plus efficace.

Dans l'étude HOPE évaluant le ramipril vs placebo chez des patients à haut risque vasculaire (et pas forcément hypertendus), le risque d'AVC était diminué de 32 % quel que soit le niveau de pression artérielle des patients à l'entrée dans l'étude [10]. Dans l'étude HOT, qui incluait des patients avec une pression artérielle diastolique comprise entre 100 et 115 mmHg, les objectifs de PAD étaient différents : < 90 ou < 85, ou encore < 80 mmHg. Pour l'ensemble de la population, il n'y avait pas de différence sur le critère AVC. En revanche, chez les diabétiques, on observait une diminution du risque d'AVC de 30 % dans le groupe ≤ 80 mmHg par rapport au groupe ≤ 90 mmHg. Chez les patients avec un antécédent coronaire, la diminution était de 43 % [12].

En attendant peut-être de nouvelles études, l'European Society of Hypertension recommande en prévention primaire de diminuer la pression artérielle à moins de 140 mmHg pour la PAS et de 90 mmHg pour la PAD chez tous les patients, sauf en cas de diabète où le seuil est abaissé à moins de 130 mmHg pour la systolique et de 80 mmHg pour la diastolique [12].

II OBJECTIF LDL EN PREVENTION PRIMAIRE DE L'INFARCTUS CEREBRAL

La relation entre hypercholestérolémie et infarctus cérébral est plus complexe. Les études épidémiologiques ont retrouvé un lien faible ou l'absence de lien entre cholestérol et AVC. Les raisons en sont multiples. D'abord, ces études n'étaient pas faites pour étudier l'incidence de l'AVC, mais celle des maladies coronaires qui surviennent en moyenne 10 ans plus tôt et qui, pour la plupart, n'ont pas tenu compte des différents sous-types d'AVC. Or sous le terme AVC se cachent deux maladies différentes : l'hémorragie cérébrale et l'infarctus cérébral que la plupart des grandes cohortes n'ont pas distingués.

- **L'hypertension artérielle est le facteur de risque principal des accidents vasculaires cérébraux ischémiques et hémorragiques. La relation entre pression artérielle systolique ou diastolique et le risque d'AVC est continue. Son traitement réduit le risque de 40 %.**
- **L'hypertension systolique du sujet âgé doit être traitée. Inhibiteurs calciques, inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensive II, et diurétiques sont les plus efficaces. Les bêta-bloquants sont les moins efficaces.**
- **La baisse du LDL-cholestérol chez le sujet à haut risque vasculaire (principalement les patients coronariens, les sujets qui ont une hypertension artérielle ou diabétiques sans antécédent vasculaire) diminue le risque d'AVC de 20 à 50 %, même lorsque le LDL-cholestérol de base est dans les valeurs normales.**
- **Le diabète est un fort prédicteur de la survenue d'un AVC et doit être combattu pour prévenir ses complications micro- et macro-vasculaires cérébrales.**
- **L'exercice physique régulier réduit aussi le risque d'AVC.**

L'étude MRFIT, qui a distingué les hémorragies cérébrales des infarctus, a retrouvé une relation forte entre niveau de cholestérol et survenue d'un IC fatal, et une relation inverse avec les hémorragies [13]. Depuis la publication de l'étude 4S, la majorité des essais sur les statines chez des patients coronariens, hypertendus ou diabétiques ont retrouvé une réduction significative des AVC.

Une méta-analyse portant sur 90 000 patients inclus dans des essais "statines" a montré une réduction significative de 21 %

Facteurs de risque vasculaire associés à une dyslipidémie

- Age : homme de 50 ans ou plus et femme de 60 ans ou plus.
- ATCD familiaux de maladie coronaire précoce.
- Tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans.
- HTA permanente traitée ou non traitée.
- Diabète de type 2 traité ou non traité.
- HDL-cholestérol < 0,40 g/L.

Facteur protecteur

- HDL ≥ 0,60 g/L (soustraire alors 1 FDR).

Patients à haut risque vasculaire

- ATCD de maladie cardiovasculaire avérée.
- Diabète de type 2 à haut risque (au moins 2 des facteurs suivants : âge, ATCD familial précoce de maladie coronaire, tabagisme, HTA, HDL < 0,40 g/L, microalbuminurie > 30 mg/24 heures).
- Risque de survenue d'un événement coronarien ≥ 20 % à 10 ans.

Tableau 1 : Paramètres à prendre en compte pour le traitement des dyslipidémies.

d'AVC sans augmentation du risque d'hémorragies cérébrales [14]. La diminution du risque était proportionnelle à la diminution du LDL-cholestérol. Depuis, des études ont été publiées confirmant qu'une diminution du LDL-cholestérol diminuait le risque d'AVC.

L'étude TNT a testé, en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, deux doses d'atorvastatine : 10 et 80 mg. Dans le groupe 80 mg, le LDL était en moyenne à 70 mg/dL vs 102 mg/dL dans le groupe 10 mg, permettant une réduction de 25 % du nombre d'AVC [15].

L'étude CARDS a montré qu'une réduction du LDL par 10 mg d'atorvastatine chez des patients avec un LDL normal et non coronariens diminuait le risque d'AVC de 48 % [16].

Les recommandations de l'AFSSAPS publiées en 2005 définissent 5 niveaux cibles de LDL-cholestérol en fonction des facteurs de risque vasculaire (FDR) associés (**tableau 1**). En l'absence de facteur de risque, le LDL doit être < 2,2 g/L ; en présence d'1, de 2, ou de 3 facteurs de risque associés, les valeurs cibles sont respectivement < 1,9 g/L, < 1,6 g/L et < 1,3 g/L. Pour les patients à haut risque vasculaire (**tableau 1**), le LDL doit être < 1 g/L.

II CONCLUSION

Nous disposons actuellement de mesures efficaces pour prévenir un premier infarctus cérébral. Le traitement de l'hypertension artérielle est la mesure la plus efficace permettant une réduction du risque de près de 40 %. L'objectif est une pression artérielle inférieure à 140/90 mmHg.

La diminution du LDL-cholestérol diminue également le risque d'IC. Le niveau de LDL à atteindre dépend des facteurs de risque vasculaire associés. Des efforts sont à faire pour dépister les patients et respecter ces objectifs. Actuellement, on estime que 50 % des hypertendus s'ignorent et que parmi les hypertendus dépistés, seulement un tiers sont correctement traités. ■

Bibliographie

1. STAMLER J, STAMLER R, NEATON JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. US population data. *Arch Int Med*, 1993 ; 153 : 598-615.
2. Prospective Studies Collaboration : Cholesterol, diastolic blood pressure and stroke : 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet*, 1995 ; 346 : 1 647-53.

3. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party. *BMJ*, 1992; 304: 405-12.
4. PSATY BM, SMITH NL, SISCOVICK DS, KOEPEL TD, WEISS NS, HECKBERT SR, LEMAITRE RN, WAGNER EH, FURBERG CD. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 1997; 277: 739-45.
5. UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*, 1998; 317: 703-13.
6. COLLINS S, MAC MAHON S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull*, 1994; 50: 272-98.
7. SHEP Cooperative Research Group: Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA*, 1991; 365: 3255-64.
8. STAESSEN JA, FAGARD R, THUIS L, CELIS H, ARABIDZE GG, BIRKENHAGER WH, BULPITT CJ, DE LEEUW PW, DOLLERY CT, FLETCHER AE, FORETTE LEONETTI G, NACHEV C, O'BRIEN ET, ROSENFELD J, RODICIO JL, TUOMILEHTO J, ZANCHETTI A. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*, 1997; 350: 757-64.
9. LIU L, WANG JG, GONG L, LIU G, STAESSEN JA. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *J Hypertens*, 1998; 16: 1823-9.
10. BOSCH J, YUSUF S, POGUE J, SLEIGHT P, LONN E, RANGOONWALA B, DAVIES R, OSTERGREN J, PROBSTFIELD J. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ*, 2002; 324: 699-702.
11. HANSSON L, ZANCHETTI A, CARRUTHERS SG, DAHLOF B, ELMFELDT D, JULIUS S, MENARD J, RAHN KH, WEDEL H, WESTERLING S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*, 1998; 351: 1755-62.
12. European Society of Hypertension, European Society of Cardiology. 2003 European society of hypertension – European society of cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*, 2003; 21: 1011.
13. ISO H, JACOBS DR, WENTWORTH D *et al.* For the MRFIT Research Group. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med*, 1989; 320: 904-10.
14. AMARENCO P, LABREUCHE J, LAVALLEE P, TOUBOUL PJ. Statin in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and meta-analysis. *Stroke*, 2004; 35: 2902-9.
15. COLHOUN HM, BETTERIDGE DJ, DURRINGTON PN *et al.* CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2004; 364: 685-96.
16. LAROSA JC, GRUNDY SM, WATERS DD *et al.* For the Treating to New Target (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*, 2005; 352: 1425-35.