

# Quelle est l'efficacité d'un traitement antihypertenseur médicamenteux après un AIT ou un AVC ?

## Référence

Zonneveld TP, Richard E, Vergouwen MD, et al. Blood pressure-lowering treatment for preventing recurrent stroke, major vascular events, and dementia in patients with a history of stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev* 2018, Issue 7. DOI: 10.1002/14651858.CD007858.pub2

## Analyse de

Paul De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven

## Question clinique

Instauré après un AIT ou un AVC, un traitement antihypertenseur médicamenteux prévient-il les événements cardiovasculaires et la démence ?

## Contexte

Publiée en 2015, l'étude SPRINT, menée chez des patients présentant un risque cardiovasculaire accru (parmi lesquels seulement 20 % avaient des antécédents cardiovasculaires) avait suggéré qu'un traitement antihypertenseur avec une valeur cible < 120 mmHg de pression artérielle systolique était efficace en terme de prévention (secondaire) des événements cardiovasculaires chez des patients non diabétiques, mais au prix d'une augmentation des effets indésirables, tels qu'une insuffisance rénale aiguë (1,2). Par la suite, cela a été relativisé par une autre étude importante menée sur une population similaire où une pression systolique < 120 mmHg ou > 140 mmHg a conduit à un plus grand nombre de critères de jugement cardiovasculaires (3,4). En ce qui concernait la pression diastolique, une valeur cible se situant entre 70 et 80 mmHg était avantageuse pour tous les critères de jugement, sauf pour la prévention des AVC, pour laquelle une pression diastolique < 70 mmHg a donné de meilleurs résultats (3,4). Il reste donc difficile de déterminer les valeurs cibles d'un traitement antihypertenseur après un événement cardiovasculaire tel qu'un AIT ou un AVC. Pourtant, après un AIT ou un AVC, la probabilité de récurrence est augmentée (5,6), et le risque d'autres événements cardiovasculaires est également accru (7). Par ailleurs, un risque accru de récurrence et de démence est à craindre, par diminution de la perfusion cérébrale lorsque la pression artérielle est abaissée (8).

## Résumé

### Méthodologie

Synthèse méthodique et méta-analyse d'études randomisées contrôlées

### Sources consultées

- les registres des études du Groupe Cochrane sur les AVC et du Groupe Cochrane sur l'hypertension artérielle, le registre central Cochrane des essais contrôlés (Cochrane Central of Controlled Trials, CENTRAL), MEDLINE Ovid, Embase Ovid, ClinicalTrials.gov, le registre ISRCTN, le registre des essais sur les AVC, Trials Central et le portail de la plateforme internationale d'enregistrement des essais cliniques de l'Organisation mondiale de la santé (OMS)
- les listes des références des articles pertinents trouvés.

### Études sélectionnées

- 11 études randomisées contrôlées qui comparaient un traitement antihypertenseur médicamenteux versus placebo (N = 5) ou à l'absence de traitement (N = 3) ou qui comparaient un traitement antihypertenseur intensif (valeur cible < 130/85 mmHg) versus traitement standard (N = 3) ; instauré au moins 48 heures après un AIT ou un AVC (5 études ont inclus jusqu'à une période maximale de 3 semaines (N = 1), de 3 mois (N = 2), d'1 an (N = 1) et de 5 ans (N = 1) après un AIT ou un AVC ; 3 études ont inclus à partir d'une

période minimale de 2 semaines (N = 1), de 4 semaines (N = 1) et d'1 an (N = 1) après un AIT ou un AVC)

- la durée médiane du suivi des études variait de 12 à 47 mois
- dans les différentes études, l'antihypertenseur utilisé était un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (N = 2), un sartan (N = 1), un thiazide (N = 3), un bêta-bloquant (N = 2), un antagoniste du calcium (N = 1), un médicament plus ancien à action centrale (N = 2), une combinaison de médicaments (N = 3).

#### *Population étudiée*

- 38742 patients adultes (âge moyen variant de 59 à 74 ans (indéterminé dans une étude)) ayant fait un AIT ou un AVC ischémique ou hémorragique (intracérébral), avec ou sans tension artérielle augmentée ou une autre comorbidité
- une seule étude a été menée en première ligne.

#### **Mesure des résultats**

- critères de jugement primaires : récurrence d'AVC, fatale ou non fatale
- critères de jugement secondaires : délai jusqu'à la récurrence d'AVC ; critère de jugement composite combinant AVC non fatal, infarctus du myocarde non fatal et décès dû à une maladie vasculaire ; infarctus du myocarde ; décès dû à une maladie vasculaire ; mortalité globale ; démence ; AVC ischémique ; AVC hémorragique
- utilisation des données en **intention de traiter** des différentes études
- analyses de sous-groupes, en autres selon le traitement médicamenteux utilisé
- analyses de sensibilité, en tenant compte notamment de la pression systolique atteinte.

#### **Résultats**

- pour le critère de jugement primaire :
  - un traitement antihypertenseur médicamenteux a entraîné, versus placebo ou absence de traitement, une réduction du nombre de récurrences d'AVC (RR de 0,81 (avec IC à 95% de 0,70 à 0,93 ; p = 0,003 ; I<sup>2</sup> = 61%) ; N = 8, n = 35110 ; niveau de qualité de preuve modéré selon la classification GRADE)
  - dans une analyse de sous-groupes, une diminution statistiquement significative du nombre de récurrences d'AVC a été observée mais uniquement avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les diurétiques (et pas avec les sartans, les bêta-bloquants ou les antagonistes du calcium)
  - dans une analyse de sous-groupes avec seulement 3 études randomisées contrôlées, il est apparu que seuls les patients avec une pression systolique > 160 mmHg et entre 140 et 160 mmHg au début du traitement avaient un avantage statistiquement significatif ; en cas de pression systolique initiale se situant entre 120 et 140 mmHg et < 120 mmHg, aucune différence statistiquement significative n'a été observée.
- critères de jugement secondaires :
  - avec un traitement antihypertenseur médicamenteux, aucune différence dans le délai avant la récurrence d'AVC n'a été observée (I<sup>2</sup> = 80% ; N = 3, n = 26889 ; niveau de qualité de preuve élevé selon la classification GRADE), ni dans un critère composite combinant l'AVC non fatal, l'infarctus du myocarde non fatal et le décès dû à une affection vasculaire (I<sup>2</sup> = 75% ; N = 4, n = 28630 ; niveau de qualité de preuve élevé selon la classification GRADE), ni dans l'infarctus du myocarde (I<sup>2</sup> = 38% ; N = 6, n = 34747 ; niveau de qualité de preuve élevé selon la classification GRADE), ni dans la mortalité globale (I<sup>2</sup> = 0,0% ; N = 8, n = 35110 ; niveau de qualité de preuve modéré selon la classification GRADE), ni dans la démence (I<sup>2</sup> = 0,0% ; N = 2, n = 6671 ; niveau de qualité de preuve élevé selon la classification GRADE), mais bien dans le décès dû à une affection vasculaire (RR de 0,85 (avec IC à 95% de 0,76 à 0,95 ; p = 0,005, I<sup>2</sup> = 14%) ; N = 6, n = 34747 ; niveau de qualité de preuve élevé selon la classification GRADE)
  - dans deux analyses de sous-groupes lors du critère de jugement composite, aucune différence du nombre de récurrences d'AVC hémorragiques (I<sup>2</sup> = 76% ; N = 2,

n = 26437) ni d'AVC ischémiques ( $I^2 = 67\%$ ;  $N = 3$ ,  $n = 26701$ ) n'a pu être démontrée

- avec un traitement antihypertenseur intensif, versus traitement antihypertenseur standard, aucune différence n'a pu être constatée dans le principal critère de jugement ( $N = 3$ ;  $n = 3\ 632$ ), ni dans les critères de jugement secondaires.

### Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent qu'un traitement antihypertenseur médicamenteux est utile pour prévenir les récurrences d'AVC après un AIT ou un AVC. Les faits probants actuels proviennent principalement d'études portant sur des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou un diurétique, et ils ne permettent pas de tirer de conclusion définitive concernant une valeur cible optimale pour la pression systolique après un AVC ou un AIT.

### Financement de l'étude

Aucun financement de l'étude mentionné.

### Conflits d'intérêt des auteurs

Aucun conflit d'intérêt connu.

## Discussion

### Considérations sur la méthodologie

Les auteurs de cette synthèse méthodique Cochrane ont effectué une recherche étendue. Ils ont cherché dans différentes bases de données et n'ont pas exclu les études rédigées dans une autre langue que l'anglais. Parmi les 27270 publications initialement trouvées, 11 études randomisées contrôlées ont finalement été retenues. La sélection de la littérature, l'extraction des données et l'estimation du risque de biais ont été effectuées par deux auteurs indépendants, qui, en cas d'avis divergents, ont reçu le soutien d'un troisième auteur. La qualité méthodologique a été jugée selon le manuel Cochrane. Sept études ne présentaient pas de risque de biais élevé, et ce pour aucun des items. Deux études ne mentionnaient pas de méthode pour l'insu et présentaient donc un risque élevé de biais de performance et de biais de détection. En outre, dans une de ces études (la plus ancienne), il n'y avait qu'un seul examinateur et le principal critère de jugement n'était pas suffisamment défini. Toutes les études ont effectué une analyse en intention de traiter. Une étude n'avait pas d'explication pour le pourcentage élevé de sorties d'étude, ce qui entraînait un risque élevé de **biais de migration** (*attrition bias*). De plus, dans les analyses de sous-groupes de cette étude, on a observé des incohérences dans le nombre de participants par bras d'étude et dans le nombre de critères de jugement. Dans une étude, le risque de **biais de notification** était élevé. Il y avait une hétérogénéité clinique importante entre les études randomisées contrôlées, s'expliquant principalement par les différences de race, d'âge, de degré d'hypertension artérielle, de durée du suivi, de schéma médicamenteux et de moment de l'instauration du traitement médicamenteux.

### Interprétation des résultats et mise en perspective des résultats

Une méta-analyse avec 8 études randomisées contrôlées a montré une diminution statistiquement significative du nombre de récurrences d'AVC lorsqu'un traitement antihypertenseur était instauré chez des patients après un AIT ou un AVC. Une **analyse de sensibilité** avec 5 études de grande qualité sur le plan méthodologique n'a toutefois pas pu confirmer l'effet sur ce critère de jugement principal (RR de 0,86 avec IC à 95% de 0,75 à 1,00). Aucun effet statistiquement significatif n'a pu être montré chez les patients avec une tension artérielle initiale < 120 mmHg (RR de 1,01 avec IC à 95% de 0,47 à 2,19) et une tension artérielle initiale entre 120 et 140 mmHg (RR de 0,86 avec IC à 95% entre 0,67 et 1,12). Il s'agissait cependant bien d'une analyse de sous-groupes avec un nombre limité de patients (respectivement  $n = 350$  et  $n = 1787$ ). Une autre analyse de sous-groupes a montré un effet statistiquement significatif avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et avec les diurétiques, mais pas avec les sartans, les bêta-bloquants et les antagonistes du calcium. Pour les antagonistes du calcium, c'est peut-être la conséquence d'un manque de puissance ( $n = 267$ ). Aucune

diminution statistiquement significative du risque de démence n'a pu être montrée. Ce résultat a principalement été déterminé dans une seule étude avec un suivi de seulement 4 ans (9).

Six des 8 études contrôlées par placebo ou l'absence de traitement datent d'avant l'année 2000, lorsque ces études étaient encore acceptées d'un point de vue éthique. D'un côté, cela rend difficile l'extrapolation au contexte de soins actuel. De l'autre, elles nous donnent cependant la possibilité d'estimer correctement l'effet net du traitement antihypertenseur sur le risque cardiovasculaire car les effets favorables prouvés supplémentaires de l'alimentation, de l'arrêt du tabagisme, de l'activité physique, des antiagrégants plaquettaires et des statines ne sont pas encore connus et/ou ne sont pas encore appliqués massivement. Les études incluses ne disent toutefois rien sur l'utilisation de ces traitements complémentaires, ce qui empêche les auteurs de la revue d'effectuer une correction pour en tenir compte. Les 3 études qui ont examiné l'effet de l'intensité de l'abaissement de la tension artérielle sont récentes et ne sont donc plus contrôlées par un placebo. De plus, ces études ne nous apprennent rien sur d'éventuels traitements complémentaires. Remarquons ici que, par rapport à un traitement standard (avec une valeur cible pour la pression systolique inférieure à 140 mmHg), le traitement plus intensif (avec une valeur cible pour la pression systolique inférieure à 125 - 130 mmHg) n'a donné une diminution importante du risque ni pour la récurrence des AVC ni pour les autres critères de jugement cardiovasculaires.

Ici aussi, il est difficile d'extrapoler les résultats de cette synthèse méthodique à la première ligne. Une seule étude a été menée chez des médecins généralistes en Angleterre. D'après les chercheurs, on n'a pas pu inclure beaucoup d'études de première ligne portant sur la même question d'étude que la synthèse méthodique parce que les participants ayant des antécédents d'AVC ou d'AIT n'avaient pas été analysés de manière distincte. Ainsi, par exemple, cette synthèse méthodique n'a pas inclus l'étude TRANSCEND (3,4) malgré le fait que 1302 patients (parmi la totalité des 5810 patients) avaient des antécédents d'AVC ischémique. Les résultats de ces patients ont toutefois été analysés avec ceux des patients qui avaient d'autres antécédents cardiovasculaires.

Les résultats de cette méta-analyse correspondent bien avec ceux d'une précédente synthèse méthodique (10). On avait alors sélectionné 8 études ( $n = 37737$ ), dont 6 ont également été incluses dans la présente synthèse méthodique Cochrane. Une diminution statistiquement significative des récurrences d'AVC (rapport de cotes (RC) de 0,71 avec IC à 95% de 0,59 à 0,86) mais aussi pour la somme des événements cardiovasculaires (RC de 0,69 avec IC à 95% de 0,57 à 0,85) avait été observée avec un traitement antihypertenseur médicamenteux après un AIT ou un AVC. Il n'y avait cependant pas d'effet sur le risque d'infarctus du myocarde déni sur le risque de mortalité globale, tandis que, dans la présente synthèse méthodique, une diminution statistiquement significative de la mortalité vasculaire a bien été constatée.

## Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique Cochrane avec méta-analyse montre qu'un traitement antihypertenseur médicamenteux après un AIT ou un AVC abaisse la probabilité de récurrence d'AVC et de décès vasculaire. Il ressort des analyses de sous-groupes que l'effet n'est statistiquement significatif que chez les patients avec une pression systolique initialement plus élevée ( $> 140$  mmHg) et lorsque l'on opte pour un diurétique ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. L'utilité et la sécurité d'un traitement antihypertenseur intensif (avec valeur cible pour la pression systolique inférieure à 125 à 130 mmHg) ne peuvent pas être démontrées.

## Pour la pratique

Les recommandations de l'association néerlandaise des médecins de famille concernant la gestion du risque cardiovasculaire et du risque d'AVC préconisent, après un AIT ou un AVC, de traiter la tension artérielle avec des médicaments, même en cas de pression systolique  $\leq 140$  mmHg (11,12). Le guide de bonne pratique de Duodecim souligne également qu'un traitement antihypertenseur médicamenteux avec une valeur cible  $< 140/80$  mmHg (en particulier au moyen d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et de sartans), même en cas de tension artérielle normale, est efficace dans la prévention secondaire des AIT ou des AVC (13,14). Le guide de bonne pratique de Domus Medica concernant la gestion du risque cardiovasculaire global mentionne, pour la prévention secondaire, une régulation tensionnelle stricte (TA  $< 140/90$ ) avec, comme première étape, un diurétique thiazidique

(niveau de preuve : 1) (15). Le guide de bonne pratique de Domus Medica concernant l'hypertension artérielle recommande un traitement antihypertenseur standard en cas d'hypertension après un AVC/AIT (GRADE 2B) (16). La présente synthèse méthodique Cochrane confirme l'avantage d'un traitement antihypertenseur médicamenteux pour prévenir les récurrences d'AVC après un AIT ou un AVC. Un effet a été clairement montré lorsque la tension artérielle initiale est supérieure à 140 mmHg et lorsque l'antihypertenseur choisi est un diurétique ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

## Références

1. De Cort P. Contrôle standard ou intensif de la pression artérielle en cas de risque cardiovasculaire accru chez les patients non diabétiques. *Minerva* 2016;15(10):250-3.
2. The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-16. DOI: 10.1056/NEJMoal511939
3. De Cort P. Valeurs cibles de pression artérielle chez les patients à risque élevé. *Minerva bref* 15/12/2017.
4. Böhm M, Schumacher H, Teo KK, et al. Achieved blood pressure and cardiovascular outcome in high-risk patients: result from ONTARGET and TRANSCEND trials. *Lancet* 2017;389:2226-37. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30754-7
5. Mohan KM, Wolfe CDA, Rudd AG, et al. Risk and cumulative risk of stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2011;42:1489-94. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30754-7
6. Valls J, Peiro-Chamarro M, Cambray S, et al. A current estimation of the early risk of stroke after transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis of recent intervention studies. *Cerebrovasc Dis* 2017;43:90-8. DOI: 10.1159/000452978
7. van Wijk I, Kappelle LJ, van Gijn J, et al. Long-term survival and vascular event risk after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke: a cohort study. *Lancet* 2005;365:2098-104. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66734-7
8. Birns J, Markus H, Kalra L. Blood pressure reduction for vascular risk: is there a price to be paid? *Stroke* 2005;36:1308-13. DOI: 10.1161/01.STR.0000165901.38039.5f
9. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al; PROGRESS Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003;163:1069-75. DOI: 10.1001/archinte.163.9.1069
10. Lakhani SE, Sapko MT. Blood pressure lowering treatment for preventing stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Int Arch Med* 2009;2:30-43. DOI: 10.1186/1755-7682-2-30
11. NHG-werkgroep Beroerte. NHG-Standaard Beroerte (Eerste partiële herziening).
12. NHG standaard Cardiovasculair risicomanagement (Tweede herziening). *Huisarts Wet* 2012;55:14-28.
13. Accident ischémique transitoire (AIT). *Duodecim Medical Publications* 1/01/2000. Dernière mise à jour: 21/5/2014.
14. Infarctus cérébral (AVC ischémique). *Duodecim Medical Publications* 1/01/2000. Dernière mise à jour: 17/05/2013.
15. Boland B, Christiaens T, Goderis G, et al. Globaal cardiovasculair risicobeheer. *Huisarts Nu* 2007;36:339-69.
16. De Cort P, Christiaens T, Philips H, et al. Hypertensie. *Herziene aanbeveling. Domus Medica* 2009. *Huisarts Nu* 2009;38:340-61. *Opvolgrapport* 2013.