

# PRESSION ARTERIELLE A LA PHASE AIGÜE DES HÉMORRAGIES INTRA- CÉRÉBRALES

PRÉCONISATIONS POUR SA GESTION

Travail effectué sous la direction de J. Tardy et de C. Cordonnier  
avec la participation de C. Stapf, Y. Bédot

## Rationnel

L'élévation de la pression artérielle est très fréquente à la phase aiguë des hémorragies intra-cérébrales (HIC), sous l'influence de multiples facteurs comme le stress, la douleur, l'élévation de la pression intra-crânienne, et le statut hypertensif pré-morbide (Qureshi et al, *Am J Emerg Med* 2007).

Le volume de l'hémorragie cérébrale est un des facteurs prédictifs de mortalité intrahospitalière les plus robustes (Hemphill et al, *Stroke* 2001), et un des seuls modifiables. Or, l'augmentation de ce volume est fréquente au cours des premières heures, et est observée chez environ 1/3 des patients (Brott et al, *Stroke* 1997).

Lutter contre cette expansion de l'hématome intra-cérébral représente une des stratégies de prise en charge à la phase aiguë des hémorragies intra-cérébrales. Dans ce cadre, le concept de « time is brain » s'applique également.

Diverses pistes thérapeutiques ont été explorées :

- Les traitements à visée hémostatique, tels que le facteur VII activé recombiné, ont semblé prometteurs notamment en terme de contrôle du volume de l'hématome (Mayer et al, *NEJM*, Février 2005). Mais ces premiers résultats dans une étude de phase IIb n'ont pas été confirmés dans une étude de phase III tant sur des critères d'indépendance fonctionnelle que de survie (Mayer et al, *NEJM* 2008).

- La prise en charge chirurgicale des HIC n'a pas montré de bénéfice sur le critère de jugement principal associant mortalité et handicap à 6 mois (*Etudes STICH et STICH II, Mendelow et al, Lancet* 2005, *Lancet* 2013),

Dès 2004, des travaux ont montré une corrélation significative entre réduction de la pression artérielle à la phase aiguë des HIC et la réduction de l'expansion de l'hématome intra-cérébral (Ohwaki et al, *Stroke* 2004). Récemment, l'étude INTERACT a montré l'intérêt d'une baisse intensive et rapide du niveau de PA à la phase aiguë des HIC (Anderson et al, *Lancet Neurol* 2008). Deux stratégies étaient comparées : l'une, intensive avec pour objectif d'atteindre une PAS inf. à 140 mmHg dans l'heure suivant la prise en charge versus l'autre, selon les recommandations habituelles, avec pour objectif une PAS inf. à 180 mmHg. Cette étude menée sur 404 patients a montré qu'une réduction précoce et intense du niveau de PA était faisable en toute sécurité. Par ailleurs, dans le groupe « intensif », l'augmentation de volume de l'hématome à H24 était moins importante (+ 13.7% dans groupe « intensif » vs 36.3% dans le groupe « standard » (p=0.04)). En revanche, cette étude n'a pas permis de montrer de différence significative, en termes de mortalité ou de devenir fonctionnel, selon la stratégie entreprise, mais il s'agissait d'un critère secondaire et l'étude n'était pas conçue à cet effet, notamment en terme de puissance statistique. En 2010, une autre étude a montré également un effet potentiellement positif de la réduction agressive du niveau de PA à la phase aiguë des HIC (Qureshi et al, *Arch Neurol* 2010).

# PRESSION ARTERIELLE A LA PHASE AIGUË DES HEMORRAGIES INTRA- CEREBRALES

PRECONISATIONS POUR SA GESTION

Dans ce travail, la prise en charge des patients était répartie en 3 groupes selon les objectifs de PA systolique : 170-199 vs 140-169 vs 110-139 mmHg. Il a été montré sur le critère principal de jugement, qui était une expansion de l'hématome de 33% et plus à H24, une différence entre les groupes, en faveur d'une prise en charge agressive, mais qui n'atteignait pas le seuil de significativité. La même tendance était observée pour les critères de jugement secondaires (expansion oedème, devenir fonctionnel), Cette étude manquait de puissance puisque seulement 60 patients ont été inclus.

Ces études ont surtout montré l'absence d'aggravation clinique au cours d'une baisse agressive de la PA à la phase aiguë des HIC. L'hypothèse d'une souffrance cérébrale au sein de la zone de pénombre ischémique péri-hématome n'est pas étayée (*Zazulia et al, JCBF 2001 ; Butcher et al, Stroke 2004*). Les résultats de l'étude ICH-ADAPT (*Butcher et al, Stroke 2013*) ont confirmé l'absence de modification significative du débit et du volume sanguin cérébral autour de l'HIC, quel que soit le niveau de baisse tensionnelle obtenu.

En 2013, l'essai randomisé contrôlé INTERACT 2 (*Anderson et al, NEJM June 2013*) a évalué l'efficacité d'un abaissement de la PA sur un large effectif (près de 1300 patients dans chaque groupe). Le critère de jugement principal était la survenue d'un décès ou d'un handicap majeur à 3 mois (mRS de 3 à 6). Les patients victimes d'une HIC de moins de 6 heures étaient inclus lorsqu'ils avaient une PAS comprise entre 150 et 220 mmHg.

La stratégie standard (objectif de PAS <180mmHg) a été comparée à une stratégie intensive (PAS <140mmHg), le médecin étant libre d'utiliser les moyens de son choix pour atteindre cet objectif dans l'heure suivant la prise en charge. La stratégie intensive (avec dans plus de 30% des cas de l'Urapidil IV) permettait tout d'abord une réduction plus précoce et plus

importante du niveau de PAS à 1h (150mmHg vs 164mmHg,  $p<0.0001$ ). Il n'a pas été montré de différence significative entre les deux groupes sur le critère de jugement principal en analyse dichotomisée (52% mRS 3-6 dans le groupe intensif vs 55.6% dans le groupe standard,  $p=0.06$ ). En analyse ordinale du score de Rankin, pré-spécifiée par les auteurs comme critère de jugement secondaire, il existait une réduction significative du risque de décès/handicap de 13% ( $p=0.044$ ).

Les résultats de l'étude SAMURAI, parus en 2013 (*Sakamoto et al, Stroke 2013*), semblent aller également dans le sens d'un effet bénéfique de la réduction agressive de la PA à la phase aiguë des HIC, montrant une amélioration significative du devenir neurologique (NIHSS, Glasgow Outcome Scale) et de devenir fonctionnel (mRS), et ce dès un niveau de PAS inférieure à 145 mmHg (pour le critère « devenir neurologique ») et inférieure à 130mmHg (pour le critère « devenir fonctionnel »).

A noter qu'une analyse post-hoc d'INTERACT 2 (*Manning et al, Lancet Neurol 2014*), a montré une association linéaire et significative entre les variations tensionnelles et le devenir fonctionnel. Il est ainsi décrit une association défavorable avec une hypertension épisodique, la variabilité globale de la PA, ou une HTA systolique isolée. Ce caractère délétère de la variabilité du niveau de PA a été confirmé dans l'étude SAMURAI (*Tanaka et al, Stroke 2014*). Une autre analyse post-hoc d'INTERACT2 (*Wang et al, Hypertension 2015*) montre que la meilleure récupération neurologique a été observée chez des patients avec le plus important abaissement de la PA (>20mmHg) durant la première heure et des chiffres bas de PA maintenus durant 7 jours.

# PRESSION ARTERIELLE A LA PHASE AIGUË DES HEMORRAGIES INTRA- CEREBRALES

PRECONISATIONS POUR SA GESTION

Les résultats de l'étude SAMURAI, parus en 2013 (*Sakamoto et al, Stroke 2013*), semblent aller également dans le sens d'un effet bénéfique de la réduction agressive de la PA à la phase aiguë des HIC, montrant une amélioration significative du devenir neurologique (NIHSS, Glasgow Outcome Scale) et de devenir fonctionnel (mRS), et ce dès un niveau de PAS inférieure à 145 mmHg (pour le critère « devenir neurologique ») et inférieure à 130mmHg (pour le critère « devenir fonctionnel »).

A noter qu'une analyse post-hoc d'INTERACT 2 (*Manning et al, Lancet Neurol 2014*), a montré une association linéaire et significative entre les variations tensionnelles et le devenir fonctionnel. Il est ainsi décrit une association défavorable avec une hypertension épisodique, la variabilité globale de la PA, ou une HTA systolique isolée. Ce caractère délétère de la variabilité du niveau de PA a été confirmé dans l'étude SAMURAI (*Tanaka et al, Stroke 2014*). Une autre analyse post-hoc d'INTERACT2 (*Wang et al, Hypertension 2015*) montre que la meilleure récupération neurologique a été observée chez des patients avec le plus important abaissement de la PA (>20mmHg) durant la première heure et des chiffres bas de PA maintenus durant 7 jours.

## CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

Les patients ayant une hémorragie cérébrale de moins de 6 heures, non traumatique, non malformative (« spontanée »), et une PA Systolique comprise entre 150 et 220 mmHg, peuvent bénéficier d'une baisse rapide de la PA systolique, avec une PA cible inférieure à 140 mmHg en moins de 60 min. Cette baisse est réalisable, bien tolérée et probablement efficace sur le pronostic fonctionnel.

Cette baisse doit être précoce, et la réduction du niveau de PA (<140mmHg) obtenue dans l'heure suivant la mise en place du traitement et maintenue durant au moins une semaine.

Il convient d'éviter une trop grande variabilité et des « à-coups » tensionnels au cours du traitement.

Aucun agent n'a été spécifiquement étudié. Néanmoins l'Urapidil et la Nicardipine par voie IV semblent facilement utilisables dans le cadre d'une UNV.

Aucune donnée n'est disponible pour les patients ayant une PA systolique initiale supérieure à 220 mmHg.

# PRESSION ARTERIELLE A LA PHASE AIGUË DES HEMORRAGIES INTRA- CEREBRALES

PRECONISATIONS POUR SA GESTION

## Références

Anderson CS, Huang Y, Wang JG, Arima H, Neal B, Peng B, Heeley E, Skulina C, Parsons MW, Kim JS, Tao QL, Li YC, Jiang JD, Tai LW, Zhang JL, Xu E, Cheng Y, Heritier S, Morgenstern LB, Chalmers J; INTERACT Investigators. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol*. 2008 May;7(5):391-9.

Anderson CS, Heeley E, Huang Y, Wang J, Stapf C, Delcourt C, Lindley R, Robinson T, Lavados P, Neal B, Hata J, Arima H, Parsons M, Li Y, Wang J, Heritier S, Li Q, Woodward M, Simes RJ, Davis SM, Chalmers J; INTERACT2 Investigators. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2013 Jun 20;368(25):2355-65

Brott T, Broderick J, Kothari R, Barsan W, Tomsick T, Sauerbeck L, Spilker J, Duldner J, Khoury J. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1997 Jan;28(1):1-5.

Butcher KS, Baird T, MacGregor L, Desmond P, Tress B, Davis S. Perihematomal edema in primary intracerebral hemorrhage is plasma derived. *Stroke*. 2004 Aug;35(8):1879-85.

Butcher KS, Jeerakathil T, Hill M, Demchuk AM, Dowlatshahi D, Coutts SB, Gould B, McCourt R, Asdaghi N, Findlay JM, Emery D, Shuaib A; ICH ADAPT Investigators. The Intracerebral Hemorrhage Acutely Decreasing Arterial Pressure Trial. *Stroke*. 2013 Mar;44(3):620-6.

Hemphill JC 3rd, Bonovich DC, Besmertis L, Manley GT, Johnston SC. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2001 Apr;32(4):891-7.

Qureshi AI, Ezzeddine MA, Nasar A, Suri MF, Kirmani JF, Hussein HM, Divani AA, Reddi AS. Prevalence of elevated blood pressure in 563,704 adult patients with stroke presenting to the ED in the United States. *Am J Emerg Med*. 2007 Jan;25(1):32-8.

Qureshi AI, Palesch YY, Martin R, Novitzke J, Cruz-Flores S, Ehtisham A, Ezzeddine MA, Goldstein JN, Hussein HM, Suri MF, Tariq N; Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage Study Investigators. Effect of systolic blood pressure reduction on hematoma expansion, perihematomal edema, and 3-month outcome among patients with intracerebral hemorrhage: results from the antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage study. *Arch Neurol*. 2010 May;67(5):570-6.

Manning L, Hirakawa Y, Arima H, Wang X, Chalmers J, Wang J, Lindley R, Heeley E, Delcourt C, Neal B, Lavados P, Davis SM, Tzourio C, Huang Y, Stapf C, Woodward M, Rothwell PM, Robinson TG, Anderson CS; INTERACT2 investigators. Blood pressure variability and outcome after acute intracerebral haemorrhage: a post-hoc analysis of INTERACT2, a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2014 Apr;13(4):364-73.

# PRESSION ARTERIELLE A LA PHASE AIGUË DES HEMORRAGIES INTRA- CEREBRALES

PRECONISATIONS POUR SA GESTION

Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, Skolnick BE, Steiner T; Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2005 Feb 24;352(8):777-85.

Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, Skolnick BE, Steiner T; FAST Trial Investigators. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2008 May 15;358(20):2127-37.

Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, Murray GD, Teasdale GM, Hope DT, Karimi A, Shaw MD, Barer DH; STICH investigators. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet.* 2005 Jan 29-Feb 4;365(9457):387-97.

Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, Murray GD, Gholkar A, Mitchell PM; STICH II Investigators. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet.* 2013 Aug 3;382(9890):397-408.

Ohwaki K, Yano E, Nagashima H, Hirata M, Nakagomi T, Tamura A. Blood pressure management in acute intracerebral hemorrhage: relationship between elevated blood pressure and hematoma enlargement. *Stroke.* 2004 Jun; 35(6):1364-7.

Sakamoto Y, Koga M, Yamagami H, Okuda S, Okada Y, Kimura K, Shiokawa Y, Nakagawara J, Furui E, Hasegawa Y, Kario K, Arihiro S, Sato S, Kobayashi J, Tanaka E, Nagatsuka K, Minematsu K, Toyoda K; SAMURAI Study Investigators. Systolic blood pressure after intravenous antihypertensive treatment and clinical outcomes in hyperacute intracerebral hemorrhage: the stroke acute management with urgent risk-factor assessment and improvement-intracerebral hemorrhage study. *Stroke.* 2013 Jul;44(7):1846-51.

Tanaka E, Koga M, Kobayashi J, Kario K, Kamiyama K, Furui E, Shiokawa Y, Hasegawa Y, Okuda S, Todo K, Kimura K, Okada Y, Okata T, Arihiro S, Sato S, Yamagami H, Nagatsuka K, Minematsu K, Toyoda K. Blood pressure variability on antihypertensive therapy in acute intracerebral hemorrhage: the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement-intracerebral hemorrhage study. *Stroke.* 2014 Aug;45(8):2275-9.

Zazulia AR, Diringer MN, Videen TO, Adams RE, Yundt K, Aiyagari V, Grubb RL Jr, Powers WJ. Hypoperfusion without ischemia surrounding acute intracerebral hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2001 Jul;21(7):804-10.

Wang X, Arima H, Heeley E, Delcourt C, Huang Y, Wang J, Stapf C, Robinson T, Woodward M, Chalmers J, Anderson CS; INTERACT2 Investigators\*. Magnitude of blood pressure reduction and clinical outcomes in acute intracerebral hemorrhage: intensive blood pressure reduction in acute cerebral hemorrhage trial study. *Hypertension.* 2015 May;65(5):1026-32.