

HYPERTENSION ARTÉRIELLE ET CERVEAU

M. MILICEVIC (1), J.M. KRZESINSKI (2)

RÉSUMÉ : Les relations entre cerveau et hypertension artérielle sont étroites. Le cerveau, par l'entremise de l'hypothalamus, contrôle la régulation rapide de la pression artérielle. L'élévation aiguë de la pression artérielle, si elle dépasse les capacités d'autorégulation, génère des situations neurologiques de type encéphalopathie qui nécessitent une intervention urgente. En situation chronique, l'hypertension artérielle est une cause fréquente d'accidents vasculaires cérébraux, ischémiques ou hémorragiques, chez un patient soit naïf pour ce problème, soit ayant déjà souffert d'une pathologie vasculaire cérébrale. L'hypertension participe aussi à la survenue de la démence vasculaire, ainsi qu'à la maladie d'Alzheimer. La correction complète de l'élévation de pression artérielle (associée à une action sur tous les facteurs d'athérosclérose) protège le cerveau plus qu'une classe antihypertensive particulière, sauf peut-être les bêta-bloquants. Le risque démarre déjà pour des pressions normales.

MOTS-CLÉS : *Hypertension artérielle - Accidents vasculaires cérébraux - Agents antihypertenseurs - Prévention primaire - Prévention secondaire - Démence*

INTRODUCTION

Les relations entre la pression artérielle et le cerveau sont à double sens.

L'hypothalamus joue un rôle capital dans la régulation de l'activité du système nerveux autonome, notamment le système sympathique dont on connaît les effets vasoconstricteurs et d'élévation du débit cardiaque, deux paramètres importants dans le contrôle de la pression artérielle. Le cerveau doit aussi être protégé de toute perturbation dans l'apport en oxygène. Ceci va se traduire, en présence d'une hypoxie (chémo-récepteurs) ou d'une hypoperfusion (barorécepteurs), par une riposte sympathique très rapide (dans les secondes) avec augmentation de la pression artérielle, via l'hypothalamus. Il est connu que le stress, l'anxiété, les douleurs génèrent, par cette activation, une élévation de pression artérielle transitoire, réversible à l'arrêt de ces stimulations.

Toute élévation prolongée de pression artérielle a cependant un impact négatif sur l'état vasculaire intracrânien, conduisant à la survenue d'accidents vasculaires cérébraux (AVC). Ceux-ci constituent la troisième cause de mortalité dans notre pays, après les affections cardiovasculaires et les cancers. L'âge joue ici un rôle

HYPERTENSION AND THE BRAIN

SUMMARY : The relationships between the brain and arterial hypertension are strong. The brain, through the hypothalamus, can quickly adapt the blood pressure level to maintain the cerebral blood flow. An acute increase in blood pressure, if it overtakes the autoregulatory capacities, needs an urgent intervention to decrease neurological problems such as encephalopathy. In chronic situations, arterial hypertension is a frequent cause of stroke, either ischemic or hemorrhagic, both in patients free and those who have already suffered from brain damage. Hypertension is also an actor in the genesis of vascular, but also Alzheimer's dementia. A strict control of blood pressure (but also in other atherosclerotic risk factors) into the normal range is needed to protect the brain, and this is more important than the choice of a particular class of antihypertensive agents, except the betablockers. The risk starts from the normal values of blood pressure.

KEYWORDS : *Arterial hypertension - Stroke - Dementia - Antihypertensive drugs - Primary and secondary prevention*

déterminant, car si 25% des sujets de plus de 75 ans vont présenter un AVC, souvent en association avec l'HTA, 80% vont en décéder.

A côté d'un risque immédiat de décès, le patient ayant développé un AVC encourt un risque non seulement de séquelles physiques et psychologiques avec des conséquences familiales et professionnelles souvent lourdes, mais aussi un danger accru de récurrence.

Il est donc particulièrement important de réactiver nos connaissances sur les nouveautés concernant la relation «Hypertension artérielle et cerveau : comment prévenir les dégâts neurologiques ischémiques ou hémorragiques?».

Nous aborderons tour à tour l'urgence hypertensive, la prise en charge aiguë des AVC, l'importance de l'autorégulation du débit sanguin cérébral, le rôle de l'hypertension dans la survenue primaire, mais aussi secondaire, des AVC et les relations entre hypertension artérielle et démence.

LES URGENCES HYPERTENSIVES

Les urgences hypertensives consistent en des situations menaçant la vie et associées à une augmentation de la pression artérielle dépassant habituellement 180/120 mmHg, liée à une augmentation très importante des résistances vasculaires systémiques.

Il en existe deux formes cliniques majeures. L'une est l'hypertension maligne caractérisée par

(1) Etudiante en Médecine, Université de Liège.

(2) Chargé de Cours, ULg, Chef de Service, Service de Néphrologie-Dialyse-Hypertension, CHU Sart Tilman, Liège.

des troubles visuels (présence d'hémorragies rétiniennes, d'exsudats et d'un œdème papillaire), une protéinurie et une hématurie avec insuffisance rénale (néphro-angiosclérose maligne) et des lacunes cérébrales.

L'autre tableau est celui de l'encéphalopathie hypertensive liée à la présence d'un œdème cérébral causé par la rupture de la barrière hémato-encéphalique et à l'hyperperfusion tissulaire, conséquence elle-même de la perte de l'autorégulation de la pression artérielle suite à une augmentation trop brutale de celle-ci.

L'hypertension maligne est souvent le résultat de pressions artérielles diastoliques au-dessus de 120 mmHg. A l'opposé, l'encéphalopathie hypertensive peut être déjà vue pour des pressions diastoliques plus basses, aux alentours de 100 mmHg, chez des patients qui étaient au préalable normotendus comme par exemple dans la prééclampsie, la glomérulonéphrite aiguë ou le phéochromocytome.

L'encéphalopathie hypertensive s'accompagne de céphalées, d'altération de l'état de conscience, de crises convulsives, avec possibles amaurose et coma. Elle doit être combattue en urgence, en gardant à l'esprit la nécessité de maintenir une balance impérative entre le risque d'insuffisance de perfusion cérébrale en cas d'abaissement trop rapide de la pression et le bénéfice de la protection contre l'œdème cérébral. Il est nécessaire de fixer les objectifs thérapeutiques de prise en charge, souvent à réaliser aux soins intensifs.

L'imagerie par résonance magnétique, particulièrement en mode T2, objectivera un œdème de la substance blanche des régions pariéto-occipitales accompagnant le syndrome de leuco-encéphalopathie réversible postérieure. Si les lésions sont plutôt au niveau du tronc cérébral, et particulièrement au niveau du pont, on parlera d'encéphalopathie hypertensive du tronc cérébral.

Ces symptômes neurologiques diffèrent de l'installation brutale d'un déficit neurologique latéralisé, typiquement observé après un accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique.

Les urgences hypertensives, nécessitant l'administration parentérale d'agents antihypertenseurs, sortent du cadre de cette revue. Le but du traitement est d'abaisser la pression diastolique en dessous de 100 mmHg, en y allant progressivement : la baisse initiale de pression ne doit pas dépasser 25% des valeurs initiales dans les 6 heures qui suivent l'introduction du traitement intra-veineux, sous peine d'aggraver le pro-

blème neurologique plutôt que de l'améliorer. Par la suite, une fois que la pression artérielle est ramenée dans les fourchettes de l'autorégulation, le patient peut être orienté vers un traitement oral. Le pronostic des patients qui ont survécu à des manifestations d'hypertension maligne ou d'encéphalopathie hypertensive, dépend des dégâts vasculaires résiduels. Ils doivent donc faire l'objet d'une surveillance attentive dans les semaines et mois suivant cet épisode.

AUTORÉGULATION DU DÉBIT SANGUIN CÉRÉBRAL (Fig. 1)

Les besoins énergétiques indispensables au fonctionnement des cellules cérébrales nécessitent un métabolisme aérobie du glucose puisque les réserves cérébrales en substrat énergétique sont faibles. Le cerveau est dépendant, de façon étroite, de l'apport en oxygène et en glucose par le débit sanguin qui doit être bien régulé. Ce débit sanguin est le résultat de la pression de perfusion cérébrale divisée par les résistances vasculaires cérébrales. La pression de perfusion cérébrale est la différence entre la pression artérielle moyenne qui pousse le sang dans le réseau vasculaire cérébral et la pression intracrânienne qui, elle, est égale à la pression veineuse cérébrale, mais qui peut augmenter en présence, par exemple, d'une hémorragie cérébrale.

Chez l'homme sain, les seuils inférieurs et supérieurs d'autorégulation se situent respectivement aux alentours de 50 et 160 mmHg de pression artérielle moyenne. Lorsque ces limites d'autorégulation sont dépassées, les résistances vasculaires cérébrales et le débit sanguin cérébral suivent passivement les variations de pression de perfusion cérébrale.

Le cerveau est protégé contre le phénomène d'hyperperfusion par une vasoconstriction riposte en présence d'une augmentation de la pression artérielle. La vasoconstriction est

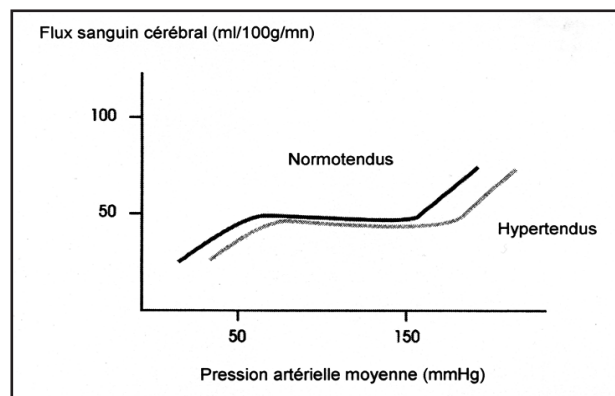


Figure 1. Déplacement vers la droite de la courbe d'autorégulation du débit sanguin cérébral dans l'hypertension artérielle chronique.

artériolaire permettant de maintenir constant le débit sanguin. En cas d'hypertension sévère augmentant relativement rapidement, l'autorégulation peut être dépassée avec lésions de la paroi vasculaire. L'endothélium est abîmé et des constituants plasmatiques (matériel fibrinoïde) peuvent entrer dans la paroi vasculaire conduisant au rétrécissement, voire à l'oblitération, de la lumière vasculaire.

Au sein du cerveau, une augmentation de pression qui dépasse les capacités d'autorégulation conduira à l'œdème cérébral et au tableau clinique d'une encéphalopathie hypertensive (chez des patients habituellement normotendus comme lors d'une glomérulonéphrite aiguë post-streptococcique ou d'une éclampsie).

Le patient hypertendu chronique arrive, lui, rarement au stade de l'encéphalopathie hypertensive, mais présentera plutôt des phénomènes d'occlusion des petits vaisseaux avec infarctus lacunaire et développera plutôt un tableau d'hypertension maligne.

Chez l'hypertendu, l'autorégulation du débit sanguin cérébral voit, en effet, ses limites déplacées vers la droite, soit vers des valeurs plus élevées. Les vaisseaux tolèrent donc des élévations de pression artérielle plus importantes tout en maintenant un débit de perfusion cérébral correct, mais le niveau inférieur d'autorégulation est lui aussi déplacé vers des valeurs plus élevées et le débit sanguin est donc plus vulnérable vis-à-vis des chutes de pression artérielle systémique. Il faudra, par conséquent, être particulièrement attentif chez le patient hypertendu âgé, qui a parfois déjà tendance à présenter une hypotension artérielle orthostatique, lors de l'introduction de tout médicament antihypertenseur. Une vérification de la pression en position debout est donc capitale, particulièrement chez ce type de patient pour qui il faut privilégier des molécules à action très progressive.

En présence d'une hypertension artérielle permanente, l'hypotension brutale, par exemple médicamenteuse (nifédipine sublinguale) sera particulièrement mal tolérée.

PRISE EN CHARGE D'UN PATIENT HYPERTENDU LORS DE LA PHASE AIGUË D'UN AVC

L'hypertension artérielle est fréquente en phase aiguë d'un AVC, même chez un sujet normotendu au départ et souvent proportionnelle à l'étendue de l'AVC. La sévérité de cette élévation tensionnelle sera majorée chez l'hypertendu.

Classiquement, il est admis que cette adaptation doit être si possible respectée, au risque d'aggraver l'étendue des lésions ischémiques. Habituellement les valeurs de pression artérielle reviennent d'ailleurs progressivement à leurs valeurs antérieures, et ce environ une semaine après l'accident.

On est souvent tenté, bien sûr, d'abaisser la pression artérielle chez un patient dont les valeurs tensionnelles sont fort élevées, pour éviter d'accentuer le risque de transformation hémorragique d'un infarctus cérébral, de faire saigner d'avantage un foyer d'hémorragie cérébro-méningée, ou encore d'aggraver l'œdème cérébral. D'un autre côté, toute réduction trop rapide de pression risque d'aggraver la perfusion dans la zone de pénombre où l'autorégulation du flux sanguin cérébral est généralement abolie pendant la phase aiguë d'un infarctus. Donc, toute diminution de pression artérielle comporte un risque d'aggraver des lésions ischémiques comme montré dans l'étude INWEST (Intravenous Nimodipine West Europe Stroke Trial) (1).

Si une baisse de pression artérielle est souhaitable vu l'existence de chiffres fort élevés, au-delà de 220 mmHg pour la systolique et 130 mmHg pour la diastolique, elle doit être essentiellement graduelle et sous surveillance de l'état neurologique, en utilisant peut-être plus des bloqueurs du système adrénergique ou du labétalol que des vasodilatateurs purs (risquant d'élever la pression intra-crânienne) (2).

Une controverse subsiste cependant quant au meilleur moment pour réduire la pression artérielle élevée chez un sujet qui vient de présenter un AVC et la cible tensionnelle à atteindre au cours des premières semaines reste discutée.

Une communication remarquée à l'American Stroke Association's international Stroke conference en février 2008 vient de renforcer l'opinion de certains que l'abaissement de pression assez rapide après un AVC (hémorragique ou ischémique) peut réduire la mortalité à 3 mois. Potter, le rapporteur de l'étude pilote CHHIPS (Control of Hypertension and Hypotension Immediately Post-Stroke), a montré les résultats, chez 179 patients souffrant d'AVC aigu et dont la pression initiale était > 160 mmHg, d'une prise en charge de l'hypertension dans les 36 heures suivant l'accident vasculaire, avec soit un inhibiteur de l'enzyme de conversion (lisinopril), soit un alpha-bêta-bloquant (labétalol) pris pendant 14 jours et comparé à un placebo. L'objectif était de ramener la pression systolique entre 145 et 155

mmHg ou de la réduire au moins de 15 mmHg par rapport à la pression initiale.

A 15 jours, aucune différence n'était notée en termes de morbi-mortalité entre les groupes actifs et placebo mais, à 3 mois, la mortalité était réduite significativement dans le groupe hypotenseur (mortalité de 20% sous placebo *versus* 10% sous traitement actif). Il convient bien sûr de rester très prudent face à de tels résultats qui remettent cependant en doute les conseils prudents d'une abstention de toute tentative d'abaisser une pression élevée à la phase aiguë d'un AVC et ceci remet aussi au goût du jour les observations favorables similaires notées dans l'étude ACCESS utilisant le candesartan (Acute Candesartan Cilxetil therapy in Stroke Survivors trial) (3).

Il est en tout cas important de faire rapidement la part entre AVC hémorragique et ischémique en réalisant une tomodensitométrie cérébrale à blanc. Dans la deuxième situation, la pratique actuelle reste que la pression artérielle élevée ne doit pas être corrigée, sauf pour des valeurs de pression artérielle dépassant 220/130 mmHg. Si un traitement est indiqué, une réduction de pression artérielle de maximum 15% des valeurs initiales dans les 24 premières heures est autorisée, sinon l'idéal est de s'abstenir au moins dans les 24 à 48 premières heures pour éviter d'aggraver les phénomènes neurologiques.

Si le patient doit cependant subir une fibrinolyse lorsqu'il atteint l'hôpital dans un délai court, et dans ces conditions uniquement, la pression artérielle peut être abaissée en dessous de 185/110 mmHg avant de lancer le traitement lytique, pression à maintenir ensuite sous ce seuil, si possible, dans les 24 heures qui suivent.

En présence d'une hémorragie intracrânienne, l'augmentation de pression peut évidemment aggraver les saignements. Il convient alors de peser l'avantage et l'inconvénient d'une modification de la pression artérielle. Dans la balance devront être placés le risque de saignement plus important lié au maintien d'une pression élevée ou le risque d'une ischémie cérébrale plus sévère suite à l'absence d'une pression artérielle suffisamment élevée face à une pression intracrânienne augmentée. En cas d'hémorragie intracérébrale de taille petite ou modérée, la pression artérielle peut être abaissée de 15% de sa valeur initiale sans aggraver l'ischémie dans la zone péri-hémorragique.

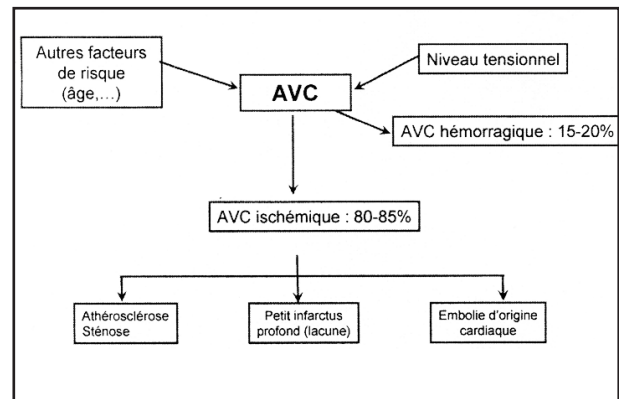


Figure 2. Diverses formes d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) en relation avec l'hypertension artérielle.

CLASSIFICATION DES ACCIDENTS VASCULAIRES CÉRÉBRAUX (Fig. 2)

Les deux grandes catégories d'accidents vasculaires cérébraux sont l'hémorragie et l'ischémie. L'hémorragie intracrânienne peut être intracérébrale ou sous-arachnoïdienne. L'ischémie cérébrale peut être due à une thrombose artérielle, à une embolie ou à une hypoperfusion systémique associée à des sténoses carotidiennes et/ou vertébrales. Cette dernière entité sort du cadre de la relation hypertension-cerveau.

Suite à la détection plus précoce d'une hypertension et à son traitement plus rapide, le profil de complications cérébrales chez l'hypertendu a changé, avec beaucoup moins d'hémorragies et plus d'ischémies. Actuellement, environ 80 à 85% des accidents vasculaires cérébraux sont dus à un infarctus cérébral et de 15 à 20%, à une hémorragie.

ISCHÉMIE CÉRÉBRALE

L'hypertension artérielle participe à la genèse des lésions d'athérosclérose à la fois des gros vaisseaux extra-crâniens (artère carotide commune ou interne et artères vertébrales) et du système artériel intracrânien (polygone de Willis et ses branches proximales). Outre l'hypertension, on retrouvera les facteurs de risque classiques de l'athérosclérose (tabagisme, hypercholestérolémie, diabète, ...). D'autres lésions que l'athérosclérose peuvent expliquer l'accident ischémique, par exemple la dissection d'une carotide, les vascularites, la dysplasie fibro-musculaire, mais ces entités sont moins fréquentes et sortent un peu du cadre de la relation au centre de cet article.

Un phénomène ischémique peut également survenir, en présence d'une hypertension artérielle, au niveau des petites artères et artérioles qui pénètrent à la base du cerveau suite à une lipo-hyalinose et dégénérescence fibrinoïde

secondaire à l'hypertension et conduisant à des phénomènes ischémiques au niveau de la capsule interne, des ganglions de la base, du thalamus ou du pont du tronc cérébral. Ceci conduit à un AVC lacunaire. La lipo-hyalinose est bien sûr largement corrélée à l'hypertension, mais est aussi particulièrement fréquente avec l'âge avançant. Ces micro-infarctus sont généralement la conséquence d'une hypertension systémique, mais sont aggravés par le diabète et le tabac, ainsi que par l'hyperhomocystéinémie. Ils sont fréquents chez le sujet de race noire.

Cinq syndromes lacunaires correspondant à des lacunes radiologiquement identifiées ont été validés : ce sont l'hémiplégie motrice pure, l'AVC sensoriel pur, l'hémiplégie ataxique, l'accident vasculaire sensitivo-moteur et le syndrome dysarthrique avec main maladroite.

La multiplication des lésions lacunaires peut conduire à une démence liée à des infarctus multiples sous-corticaux. Leur détection par résonance magnétique nucléaire est la technique la plus performante. La prévention de ces lésions consiste en une action sur les facteurs de risque et particulièrement un bon contrôle de l'hypertension artérielle.

Les phénomènes emboliques sont aussi responsables d'AVC ischémique, l'origine étant soit le cœur, soit la crosse aortique et ses branches cérébrales. Il s'agit plus exceptionnellement, d'une embolie paradoxale à partir du territoire veineux en présence d'un foramen ovale perméable.

Les phénomènes emboliques donnent des symptômes de déficit neurologique très brutaux.

L'hypertension artérielle, en favorisant l'hypertrophie ventriculaire gauche, accroît la rigidité du ventricule gauche et les troubles de sa relaxation et expose, via une dilatation de l'oreille gauche au passage en fibrillation auriculaire, source d'embolie à point de départ cardiaque. L'hypertension participe aussi, comme au niveau des artères cérébrales, à l'athérosclérose des gros troncs aortiques pouvant aussi expliquer les embolies.

HÉMORRAGIE CÉRÉBRALE

En ce qui concerne l'hémorragie cérébrale, elle peut être intracérébrale, liée à une rupture des petites artères ou artéioles, avec un hématome localisé dans la partie profonde du cerveau. L'hypertension insuffisamment contrôlée en est une cause fréquente par rupture des microanévrismes de Charcot et Bouchard, mais des maladies sanguines hémorragiques, un traumatisme,

la prise abusive d'amphétamines ou de cocaïne ou encore des malformations vasculaires peuvent aussi conduire à ce genre d'hémorragie intracérébrale dite alors «spontanée». Les symptômes neurologiques augmentent habituellement de façon progressive sur quelques minutes à quelques heures.

L'hémorragie intracérébrale s'accompagne de céphalées, de vomissements, de troubles de la conscience et de symptômes neurologiques dépendant de la localisation de l'hémorragie et de son étendue.

Les hémorragies sous-arachnoïdiennes sont dues à la rupture d'un anévrisme artériel à la base du cerveau, avec apparition de sang dans le liquide céphalo-rachidien sous l'influence de la pression artérielle, ce qui augmente très rapidement la pression intracrânienne et conduit brusquement à des troubles de conscience, voire au coma. Les symptômes sont alors plus brutaux que dans une hémorragie intracérébrale avec arrêt de l'activité en cours, céphalées très violentes et diffuses et vomissements. Les symptômes neurologiques focaux sont moins habituels.

PRÉVENTION PRIMAIRE DES ACCIDENTS VASCULAIRES CÉRÉBRAUX

Les accidents vasculaires cérébraux voient leur incidence augmenter avec l'âge. Plus de trois quarts d'entre eux surviennent après 65 ans. Compte tenu du vieillissement de la population, on est donc confronté à une augmentation du nombre de patients touchés par ce problème vasculaire.

A côté d'un risque de décès rapide, le patient frappé d'un AVC risque de conserver des séquelles parfois importantes.

En Belgique, 23.000 nouveaux cas sont observés chaque année. Si 16% vont décéder précocement, et 40% au cours de la première année, 64% conserveront un handicap permanent, dont la moitié, une invalidité relativement sévère. Ceci implique une altération de la qualité de vie, un coût pour le patient, mais aussi pour la société.

Parmi les facteurs de risque modifiables, le niveau de pression artérielle constitue le facteur majeur. L'hypertension artérielle augmente avec l'âge avancé et potentialise ainsi son effet sur l'AVC.

Le risque d'infarctus cérébral est multiplié par 7 en cas d'hypertension artérielle.

Le risque de survenue d'un AVC mortel augmente de façon linéaire avec le niveau de pression artérielle systolique ou diastolique quelle

que soit la tranche d'âge, l'âge augmentant simplement le risque de décès. Cette relation existe dès la valeur de 115/75 mmHg (Fig. 3) (4).

Le risque d'AVC est multiplié par 2 pour toute augmentation de pression artérielle soit systolique de 20 mmHg, soit diastolique de 10 mmHg. Pour Bowman et al. (5), à partir d'un suivi de près de 20 ans de sujets sains au départ, si toutes les composantes de la pression artérielle (systolique, diastolique, moyenne, pulsée) sont prises en compte, c'est surtout la pression systolique qui peut le mieux prédire le risque d'AVC, ischémique ou hémorragique, avec ou sans décès. Pour chaque élévation de la pression systolique de 10 mmHg à partir de valeurs initiales < 120 mmHg, le risque relatif augmente de 31%.

MacMahon et al. (6) avaient déjà constaté, à partir de 14 études prospectives contrôlées contre placebo regroupant 37.000 personnes qui allaient présenter pendant une période d'observation 13.000 AVC, que l'incidence des AVC au cours du suivi s'accroissait d'environ 80% pour chaque augmentation moyenne de 10 mmHg de la pression diastolique moyenne.

Il ressort donc que l'augmentation du risque d'AVC est clairement tributaire du niveau de pression artérielle, mais on peut déjà observer ce risque chez des sujets normotendus.

A côté des deux grands pourvoyeurs d'accidents vasculaires cérébraux que sont l'âge et l'hypertension artérielle, il y a bien sûr des facteurs de risque ayant moins d'impact, mais dont les effets additionnels augmentent le danger de survenue d'AVC : ce sont, par exemple, le tabagisme (risque multiplié par 2), la dyslipémie (risque multiplié par 2), l'obésité, l'insulinorésistance, le diabète (risque multiplié par 3 et facteur de moins bon pronostic en phase aiguë), le statut socio-économique défavorable, l'excès d'alcool (risque hémorragique), l'hypertrophie ventriculaire gauche, la fibrillation auriculaire et les séquelles de l'infarctus du myocarde. Doivent être aussi considérés : un hémocrite trop élevé et la présence d'anticorps antiphospholipides. Il existe donc une mosaïque de facteurs interagissants. A l'inverse, la consommation faible d'alcool (< 2 verres/jour) et importante en fruits et légumes ou l'activité physique régulière protège du risque d'AVC.

EFFICACITÉ DU TRAITEMENT ANTI-HYPERTENSEUR EN PRÉVENTION PRIMAIRE DES AVC

Tous les traitements de l'hypertension artérielle qui se sont révélés être efficaces en ter-

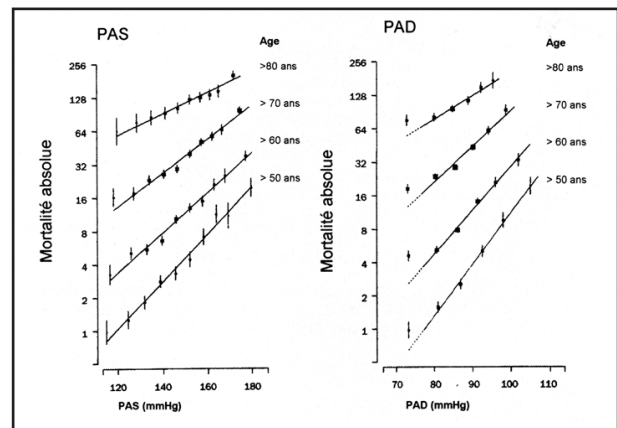


Figure 3. Mortalité par accidents vasculaires cérébraux en fonction de l'âge et des pressions artérielles systoliques (PAS) et diastolique (PAD). Analyse à partir d'un million de sujets (5).

mes de diminution de pression artérielle se sont accompagnés d'une réduction significative de survenue des accidents vasculaires cérébraux, proportionnelle à l'abaissement de pression artérielle obtenu et ce, jusqu'à une valeur seuil.

Collins et al. (7) avaient montré à partir de 14 études contrôlées contre placebo regroupant 37.000 patients qu'un abaissement de la pression diastolique de 5,8 mmHg, à l'aide de diurétique et bêta-bloquant, réduisait de 42% le risque d'AVC. L'efficacité d'autres traitements, comme inhibiteurs d'enzyme de conversion ou antagonistes calciques, a aussi été vérifiée contre placebo et les résultats en termes de protection cérébrale ont été similaires (8). Le traitement plus intensif a, à chaque fois, été plus efficace qu'une réduction de pression moins importante.

Dans l'étude HOT (Hypertension Optimal Treatment) (9) étudiant le niveau optimal de la pression artérielle lors d'un traitement de plus de 18.000 sujets âgés en moyenne de 61 ans, la valeur de pression artérielle la plus basse qui se soit accompagnée de la réduction la plus nette en termes d'AVC a été de 138/83 mmHg. Les pressions inférieures à ce seuil n'ont cependant pas été délétères pour autant que la diminution de pression artérielle ait été progressive.

Dans l'étude HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) (10), la réduction de quelques millimètres de mercure par rapport à un placebo a suffi à réduire l'incidence d'AVC de 32%.

L'effet du traitement a aussi été noté dans les formes d'hypertension systolique isolée.

Dans les études SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) (11) et SYST-EUR (Systolic Hypertension in Europe) (12) qui comparaient respectivement soit la chlorthalidone, soit la nitrendipine, antagoniste calcique, à un

placebo chez les patients âgés ayant une hypertension artérielle systolique isolée, l'intérêt de l'abaissement de la pression artérielle sur le risque d'AVC chez ces sujets âgés a été bien démontré.

Depuis ces travaux, il serait contraire à l'éthique de comparer chez des patients hypertendus, un groupe traité par un nouveau médicament à un groupe contrôle non traité par les molécules actives.

Cependant, bien que la controverse nouvelles molécules *versus* anciennes sur la protection cérébro- et cardio-vasculaire soit toujours animée, ce qui est surtout important, c'est le niveau de pression artérielle atteint lors du traitement. A titre d'exemple, chez des patients hypertendus chinois (étude FEVER) (13), l'abaissement de la pression artérielle de 142/85 mmHg sous diurétique et placebo à 137/82 mmHg sous diurétique et antagoniste calcique s'est accompagné d'une diminution de survenue des AVC de 27%.

A côté de ces études contre placebo, divers travaux ont donc tenté de démontrer l'avantage d'une classe médicamenteuse dite ancienne (comme les diurétiques et les bêta-bloquants) par rapport à d'autres traitements antihypertenseurs plus récents (dits les nouveaux agents modernes) sur la prévention cardio-vasculaire au sens large et cérébro-vasculaire en particulier.

La plupart des travaux qui ont comparé l'efficacité des bêtabloquants aux autres classes de médicaments ont abouti à la constatation que les bêtabloquants protégeaient moins le cerveau que le cœur pour un abaissement de pression artérielle similaire, par rapport aux antagonistes calciques, inhibiteur de l'enzyme de conversion ou inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine II (étude ASCOT ou LIFE) (14, 15).

Par contre, l'étude STOP2 (Swedish Trial in Old Patients with hypertension-2), menée en double aveugle chez 1.627 patients âgés de 76 ans en moyenne et présentant une pression artérielle de 194/98 mmHg au départ et 159/81 mmHg après 54 mois de traitement actif, a montré que le traitement de l'hypertension, que ce soit par bêta-bloquants et diurétiques d'une part ou inhibiteur de l'enzyme de conversion et antagoniste calcique d'autre part, réduit de la même façon le risque d'accident vasculaire cérébral comme d'ailleurs celui d'événements cardio-vasculaires (16).

Il en ressort donc principalement qu'en grande majorité, l'efficacité d'une classe thérapeutique sur la prévention de l'AVC dépend avant tout de l'abaissement de pression artérielle obtenu au cours de l'étude, au point que la Société Euro-

péenne de Cardiologie et celle de l'Hypertension Artérielle, lorsqu'elles ont publié les nouvelles directives du traitement de l'hypertension artérielle en juin 2007 (17), ont proposé que, dans le cadre de la prévention primaire de l'AVC, aucune classe thérapeutique ne doit être considérée comme premier choix. Ce qui compte avant tout, c'est l'efficacité antihypertensive quel que soit l'agent choisi initialement, choix laissé à la discrétion du praticien qui intégrera les caractéristiques individuelles de son patient avant de proposer la molécule adéquate.

Cependant, la controverse n'est pas close.

Certains, comme ceux du groupe de Fournier (18) considèrent que les substances qui augmentent le taux d'angiotensine II au niveau intracérébral (sartans, diurétiques ou antagonistes calciques) pourraient avoir un impact favorable supérieur, pour un même abaissement de pression artérielle, sur la protection cérébrale par rapport à celles qui diminuent le taux d'angiotensine II (bêtabloquant ou IEC). Il convient cependant de rester prudent et d'insister plus sur l'importance du contrôle de la pression artérielle que sur le choix de la molécule initiale. Ceci est d'ailleurs la conclusion d'une autre méta-analyse démontrant que sartans et IEC sont similaires en termes de protection contre l'AVC; ce qui importe pour le cerveau, c'est l'abaissement de pression (19).

Parallèlement à l'abaissement de pression artérielle, il est évidemment impératif d'envisager l'individu dans la globalité de ses facteurs de risque cardio-vasculaire. Il faut tenter, en même temps que l'introduction d'un traitement antihypertenseur, de corriger les troubles lipidiques, d'améliorer le contrôle du diabète si celui-ci existe, d'interrompre le tabagisme, de stimuler l'activité physique, de réduire l'apport calorique et en sel de façon à éviter toute prise de poids ou toute perte d'efficacité antihypertensive par un apport sodé exagéré ou un gain pondéral progressif.

Un point nouveau à signaler en ce qui concerne l'AVC est la susceptibilité des femmes à présenter ce genre de complication, probablement parce qu'elles vivent plus longtemps et, comme nous l'avons rappelé, l'âge constitue un facteur important de risque d'AVC. Toutefois, les femmes décèdent plus souvent de leur AVC ou ont des séquelles plus importantes que l'homme. Les femmes présentent plus de fibrillation auriculaire et d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques de type cardio-embolique que d'atteinte directe des vaisseaux (20).

Elles sont particulièrement exposées à un risque d'AVC dans la période du post-partum,

TABLEAU 1. EFFETS DU TRAITEMENT ANTIHYPERTENSEUR SUR LE RISQUE DE RÉCIDIVE D'AVC. ETUDE PROGRESS (21)

	Nombre d'événements traitement actif	Nombre de patients placebo	RR ↓
Traitement combiné	150 / 1770	255 / 1774	43%
Traitement périndopril seul	157 / 1281	165 / 1280	5%
Sujets HT	163 / 1464	235 / 1452	32%
Sujets NT	144 / 1587	185 / 1602	27%

RR : risque relatif
HT : hypertendu
NT : normotendu
Traitement combiné : périndopril + indapamide

surtout celles âgées de plus de 35 ans ou de race noire, ou encore souffrant de céphalées migraineuses. Ce risque est également accru en présence de maladies systémiques (comme le lupus érythémateux), de problèmes de thrombophilie ou encore après avoir développé une prééclampsie.

Une autre période vulnérable est la période de la ménopause suite à la chute des oestrogènes dont on connaît les propriétés vasodilatatrices favorables et leur protection de l'endothélium. Après la ménopause, le risque de maladie cérébro-vasculaire augmente avec l'utilisation d'oestrogènes synthétiques, de progestatifs de seconde génération et l'usage de formules pharmaceutiques utilisant de hautes doses d'oestrogènes.

PRÉVENTION DE LA RÉCIDIVE D'UN AVC

Les patients ayant déjà présenté un AVC sont à très haut risque de récurrence. Parmi les survivants d'un AVC, plus de 10% vont en refaire un dans l'année.

Trois essais thérapeutiques importants ont tenté de répondre à la question du niveau de pression artérielle à atteindre en prévention secondaire après quelques jours ou quelques semaines suivant la survenue d'un AVC.

L'étude la mieux connue est appelée PROGRESS (The Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study) (21). Elle était randomisée et contrôlée contre placebo et visait à déterminer l'intérêt d'abaisser la pression artérielle en post-AVC. L'antihypertenseur choisi a été un inhibiteur d'enzyme de conversion (le périndopril), éventuellement associé à un diurétique (indapamide), et son effet sur les risques de récurrences d'un AVC et de survenue d'autres événements vasculaires majeurs a été mesuré. Les patients pouvaient être soit normotendus, soit hypertendus, mais avaient tous présenté un

AVC depuis au moins 6 mois. Il est ressorti de ce travail une réduction, par rapport au placebo, de 28% du risque de récurrence d'AVC, essentiellement dans le groupe qui avait pris l'association périndopril-indapamide (association avec le diurétique laissée à la libre appréciation du médecin qui suivait le patient) (Tableau I).

La deuxième étude portant sur l'intérêt de traiter les patients ayant subi un AVC est l'étude MOSES (22) où un sartan (Eprosartan) a été comparé, pendant un suivi moyen de 2,5 ans, à la nitrendipine, antagoniste calcique utilisé dans l'étude SYSTEUR (12). Était étudiée la réduction potentielle de morbi-mortalité d'origine cérébro-vasculaire et cardio-vasculaire. Les patients inclus étaient hypertendus et avaient présenté un phénomène cérébral au cours des 24 derniers mois. Malgré un contrôle tensionnel similaire (137,5/81 mmHg sous sartan et 136/80 mmHg sous antagoniste calcique), le sartan est sorti vainqueur de cette comparaison tant en termes de protection cardiaque (77 accidents sous sartan et 101 sous nitrendipine, $p=0,06$) que cérébrale (102 accidents sous Eprosartan contre 134 sous antagoniste calcique, $p=0,03$).

Enfin une troisième étude sera prochainement publiée; il s'agit de l'étude PROFESS (23) où un autre sartan, le telmisartan, est comparé à un placebo chez les patients ayant déjà présenté un AVC. Dans ce travail sera aussi comparé l'intérêt de deux schémas d'anti-agrégation plaquettaire : l'aspirine en combinaison avec le dipyridamole par rapport au clopidrogel.

Chez le sujet âgé, il reste cependant une controverse quant à la cible tensionnelle à atteindre pour protéger des complications cardio-vasculaires après AVC notamment ischémique (24). Si la pression artérielle post-AVC reste élevée, le risque de récurrence d'AVC sur 5 ans est accru de façon proportionnelle au niveau de pression atteint. Ceci a été noté chez 254 survivants d'un

AVC âgés en moyenne de 78,6 ans, inclus dans le suivi en moyenne 8 mois après l'accident aigu ischémique. L'effet est surtout important pour les sujets de moins de 80 ans. Les valeurs idéales pour éviter les récides ont été pour la pression diastolique entre 65 et 85 mmHg et pour la pression systolique inférieure à 130 mmHg.

Dans l'étude PROGRESS, par contre, il n'y a pas eu de courbe en J pour la relation entre pression artérielle diastolique au départ de l'étude et risque de récidence d'AVC (25).

Ceux qui voient leur pression artérielle diminuer après AVC récideront moins par rapport à ceux dont la pression systolique augmentera.

Dans ce contexte, il est cependant important de s'assurer de l'absence d'une chute trop importante de pression pendant la nuit, à savoir une pression de nuit de plus de 20% inférieure à la pression diurne («extreme dipper») ou de la présence d'une inversion du rythme (pression nocturne > pression diurne, patient appelé «reverse dipper»). Ce genre de patients est exposé à des dégâts cérébraux plus sévères par rapport à ceux présentant une chute de pression nocturne entre 10 et 20% de la pression diurne (26). L'inversion du rythme nyctéméral expose d'ailleurs plus à une récidence hémorragique (27).

Un enregistrement de pression sur 24h serait donc utile chez tout patient ayant souffert d'AVC pour adapter son traitement antihypertenseur (la cible étant une réduction de pression le jour et une conservation d'un rythme jour/nuit normal).

Le choix de la médication est aussi important puisque les bêta-bloquants semblent à nouveau moins efficaces ici en prévention secondaire (28).

HYPERTENSION ARTÉRIELLE ET DÉMENCE

L'hypertension artérielle peut avoir un impact sur l'altération de la mémoire et de l'idéation caractérisant les problèmes de démence. Il faut savoir que la fréquence des démences augmente avec l'âge, que la démence d'Alzheimer est la forme la plus fréquente, mais, qu'à côté des facteurs génétiques, des facteurs vasculaires jouent certainement un rôle important. Certains sont modifiables comme l'hypertension artérielle, le diabète et la dyslipidémie créant un stress oxydant, une dysfonction endothéliale et donc favorisant la perte neuronale. L'hypertension chronique joue un rôle dans le déclin cognitif en participant à des lésions vasculaires qui vont aggraver le processus dégénératif (Fig. 4) et accélérer l'apparition des signes démentiels. Tzou-

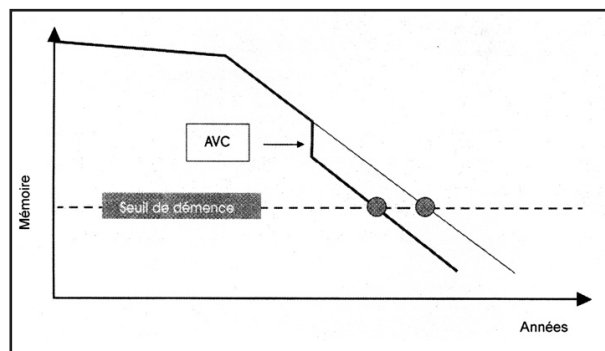


Figure 4. Somme des lésions dégénératives de maladie d'Alzheimer et des lésions d'origine vasculaire au niveau cérébral.

rio et al. (29), à partir de l'étude PROGRESS et de son traitement par inhibiteur d'enzyme de conversion et diurétique, ont observé que le risque de déclin cognitif était particulièrement freiné (moins 19%) tout en réduisant le risque de récidence d'AVC et ce même chez des sujets normotendus, mais en prévention secondaire d'un AVC. Pour ceux qui, malgré tout, récidaient leur AVC, une réduction du risque de démence de 34% était aussi constatée.

Dans l'étude SYSTEUR (12) portant sur des patients âgés de plus de 70 ans et présentant une hypertension artérielle systolique isolée et indemnes d'AVC, l'incidence des démences est passée de 7,7 cas pour 1.000 patients/année dans le groupe recevant un placebo à 3,8 cas pour 1.000 patients/année dans le groupe traité par nitrendipine principalement, soit une réduction de 50% (30). Le traitement a donc prévenu 19 démences quand il était appliqué pendant 5 ans chez 1.000 patients.

Des études longitudinales ont bien montré que les patients qui avaient développé 10 ou 15 ans plus tard un état démentiel présentaient souvent initialement des valeurs de pression artérielle plus élevées et plus mal équilibrées que dans les groupes non déments (31). La pression artérielle était cependant normale basse au stade de la démence et masquait ainsi le rôle défavorable joué par l'hypertension présente quelques années plus tôt.

Le traitement de l'hypertension artérielle par des médicaments efficaces va donc protéger le patient contre la survenue d'un AVC, mais peut aussi prévenir certaines formes de déclin cognitif ou ralentir l'apparition de ce déclin lors d'un traitement de l'hypertension en prévention secondaire d'un AVC.

Il est de plus en plus admis que les lésions de la substance blanche situées dans les zones péri-ventriculaires cérébrales et observées fréquemment chez les sujets âgés, se rencontrent plus

chez les patients hypertendus et que ces lésions pourraient faire le lit de la maladie d'Alzheimer (32). Le traitement antihypertenseur, notamment par IEC, pourrait réduire la taille de ces zones de démyélinisation (33), en tout cas, lors de la correction de la pression diastolique (32).

Comme nous l'écrivions récemment, au vu de la littérature (34), il faut cependant rester prudent quant à l'intensité d'un traitement antihypertenseur chez des patients ayant déjà des troubles des fonctions supérieures. La cible devrait être individuellement établie avec nécessité d'un enregistrement du profil de la pression artérielle sur 24 heures au préalable et d'une intervention sur tous les facteurs métaboliques interférant avec l'état vasculaire.

CONCLUSION

Le cerveau est protégé contre des variations aiguës de pression dans des fourchettes variables selon l'existence d'une pression chroniquement normale ou élevée. Dans des situations brutales dépassant ces fourchettes, des problèmes neurologiques aigus peuvent survenir, nécessitant une intervention urgente.

En situation chronique, l'hypertension artérielle constitue un facteur de risque majeur d'AVC, en association avec l'âge.

La correction de l'élévation de pression apporte une protection vasculaire cérébrale indiscutable et ce, quel que soit le traitement utilisé pour autant que la pression soit normalisée, sans réelle supériorité d'une classe thérapeutique par rapport à une autre, à contrôle tensionnel égal, sauf peut-être pour les bêta-bloquants qui apparaissent moins protéger le cerveau que le cœur. Une prise en charge efficace d'autres facteurs de risque d'athérosclérose doit bien sûr être envisagée et menée en parallèle au traitement antihypertenseur. En prévention secondaire, le traitement antihypertenseur, même chez des patients avec pression normale haute, apporte un plus pour éviter les récives et pour réduire le risque de déclin cognitif.

Indépendamment de la survenue d'AVC, l'hypertension participe au risque important de démence vasculaire ainsi que de maladie d'Alzheimer et son traitement efficace prévient quelque peu la survenue de ces troubles cognitifs, dans le cadre d'une prise en charge efficace de tous les facteurs altérant la perfusion cérébrale. Au stade de la démence, les patients sont le plus souvent normotendus et toute modification de pression peut alors être délétère.

BIBLIOGRAPHIE

1. Wahlgren NG, Mac Mahon DG, De Keyser J, et al.— for the INWEST Study Group. Intravenous Nimodipine West European Stroke Trial (INWEST) of nimodipine in the treatment of acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis*, 1994, **44**, 204-210.
2. Strandgaard S.— Hypertension and stroke. *J Hypertens*, 1996, **14**, S23-S27.
3. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, et al.— The ACCESS Study: Evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke*, 2003, **34**, 1699-1703.
4. Lewington S, Clarke R, Qizibash N et al. for the Prospective Studies Collaboration.— Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*, 2002, **360**, 1903-1913.
5. Bowman T, Gaziano J, Kase C, et al.— Blood pressure measures and risk of total, ischemic, and hemorrhagic stroke in men. *Neurology*, 2006, **67**, 820-823.
6. Mac Mahon S.— Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for regression dilution bias. *Lancet*, 1990, **335**, 765-774.
7. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al.— Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet*, 1990, **335**, 827-838.
8. Turnbull F, Neal B, Algert C et al. for the Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration.— Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events : results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*, 2003, **362**, 1527-1535.
9. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers G, et al.— 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**, 1755-1762.
10. Yusuf S, Phil D, Sleight P et al. for The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators.— Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, Ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2000, **342**, 145-153.
11. Black HR, Crub JD, Pressel S et al. for the 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, **265**, 3255-3264.
12. Staessen J, Fagard R, Thijs L, et al.— Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet*, 1997, **350**, 757-764.
13. Liu Lisheng, Zhang Y, Liu Guozhang, et al.— The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens*, 2005, **23**, 3157-2172.
14. Dahlöf B, Sever P, Poulter N, et al.— Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as requires, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) : a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2005, **366**, 895-906.

15. Dahlöf B, Devereux R, Kjeldsen S, et al.— Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*, 2002, **359**, 995-1003.
16. Hansson L, Lindholm L, Ekblom T, et al.— Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet*, 1999, **354**, 1751-1756.
17. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al.— 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 the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*, 2007, **25**, 1105-1187.
18. Boutitie F, Oprisiu R, Achard JM, et al.— Does a change in angiotensin II formation caused by antihypertensive drugs affect the risk of stroke? A meta-analysis of trials according to treatment with potentially different effects on angiotensin II. *J Hypertens*, 2007, **25**, 1543-1553.
19. Turnbull B, Neal B, Pfeffer M et al. for the Blood pressure lowering trialists' collaboration.— Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertens*, 2007, **25**, 951-958.
20. Bushnell C.— Stroke and the female brain. *Nature Clin Pract Neurology*, 2008, **4**, 22-33.
21. Mac Mahon S, Neal B, Tzourio C et al. for the PROGRESS collaborative group.— Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*, 2001, **358**, 1033-1041.
22. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, et al.— Morbidity and mortality after stroke, Eprosartan compared with Nitredipine for secondary prevention. Principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke*, 2005, **36**, 1218-1226.
23. Diener HC, Sacco R, Yusuf S, Steering Committee for PRoFESS Study Group.— Rationale, design and baseline data of a randomized, double-blind, controlled trial comparing two antithrombotic regimens (a fixed-dose combination of extended-release dipyridamole plus ASA with clopidogrel) and telmisartan versus placebo in patients with strokes : the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes Trial (PRoFESS). *Cerebrovasc Dis*, 2007, **23**, 368-380.
24. Kaplan R, Tirschwell D, Longstreth W, et al.— Blood pressure level and outcomes in adults aged 65 and older with prior ischemic stroke. *J Am Geriatr Soc*, 2006, **54**, 1309-1316.
25. Arima H, Chalmers J, Woodward M, et al.— Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke : the PROGRESS trial. *J Hypertens*, 2006, **24**, 1201-1208.
26. Sierra C, Coca A.— Nocturnal fall of blood pressure with antihypertensive therapy and recurrence of ischaemic stroke: 'the lower the better' revisited. *J Hypertens*, 2005, **23**, 1131-1132.
27. Kario K, Pickering T, Matsuo T, et al.— Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension*, 2001, **38**, 852-857.
28. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P.— Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events. A systematic review. *Stroke*, 2003, **34**, 2741-2749.
29. Tzourio C, Anderson C, Chapman N et al. for The 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**, 1069-1075.
30. Forette F, Seux ML, Staessen J, et al.— Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*, 1998, **352**, 1347-1351.
31. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, et al.— 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*, 1996, **347**, 1141-1145.
32. Van Dijk E, Breteler M, Schmidt R, et al.— The association between blood pressure, hypertension, and cerebral white matter lesions: cardiovascular determinants of dementia study. *Hypertension*, 2004, **44**, 625-630.
33. Dufouil C, Chalmers J, Coskun O, et al.— Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke. The PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study). Magnetic Resonance Imaging Substudy. *Circulation*, 2005, **112**, 1644-1650.
34. Krzesinski JM.— Le traitement de l'hypertension artérielle prévient-il la démence? *Louvain Médical*, 2006, **125**, 198-202.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J.M. Krzesinski, Service de Néphrologie-Dialyse, CHU Sart Tilman, Domaine Universitaire B35, 4000 Liège, Belgique.
E-mail: jm.krzesinski@chu.ulg.ac.be