

## ■ Pronostic et prévention des hémorragies intracérébrales primaires

E. Touzé\*

Les hémorragies intracérébrales primaires (HICP) sont les plus fréquentes des hémorragies intracérébrales (HIC). Elles ne sont pas associées à une cause clairement identifiable comme la rupture d'une malformation vasculaire, un saignement intratumoral, un trouble de la coagulation (acquis ou primitif), un infarctus hémorragique, une thrombose veineuse, un traumatisme ou une vascularite. Leur pronostic reste sombre, avec une mortalité immédiate élevée. Cependant, malgré la gravité des HICP et l'absence de thérapeutique d'efficacité démontrée à la phase aiguë, il n'existe pas d'étude spécifique ayant évalué l'efficacité de mesures préventives.

### PRONOSTIC

Le risque de décès ou d'événement vasculaire à long terme après une HICP est assez mal connu, car il n'existe pas de grande étude de cohorte ayant porté sur des populations représentatives (1). Les études réalisées à partir de registres hospitaliers exposent à des biais de sélection, car les patients ayant une forme clinique mineure ou, à l'inverse, étant décédés avant l'arrivée à l'hôpital ainsi que les patients très âgés ne sont souvent pas inclus dans ces études. La relative rareté de la pathologie, la mortalité élevée à la

phase aiguë, l'absence de différenciation entre les HICP et les autres accidents vasculaires cérébraux (AVC) dans les études réalisées avant l'ère du scanner et la diversité des causes (voir article de H. Moumy et J.P. Neau, p. 22), limitant les possibilités de constituer des populations homogènes, sont les raisons le plus souvent avancées pour expliquer ce manque de données.

### Mortalité

Comparativement aux accidents ischémiques cérébraux, les HICP sont associées à une mortalité plus élevée essentiellement à la phase aiguë, qui peut être estimée à 50 % à un mois [tableau 1] (1-3). Les principaux facteurs de risque de décès précoce sont l'âge, la sévérité clinique, le volume de l'hémorragie, la présence d'une hémorragie intraventriculaire et la survenue de l'hémorragie sous traitement anticoagulant. À plus long terme (entre 1 et 5 ans), les courbes de mortalité convergent, mais cela est probablement expliqué par une différence de structure d'âge, car les patients survivant après une HICP sont en moyenne plus jeunes et en meilleur état général que ceux ayant eu un accident ischémique (1).

### Risque d'AVC après une HICP

Plusieurs travaux suggèrent que le risque d'AVC est plus important après une HICP qu'après un AVC ischémique (7, 8). Une revue systématique récente des études réalisées en population générale (n = 146 patients) et à partir de registres hospitaliers (n = 1 734 patients) a estimé le taux annuel d'AVC, tous types confondus à 4,3 % (IC<sub>95</sub> : 3,5-5,4) après une HICP (7). La répartition des AVC était la suivante : hémorragie, 59 % ; ischémie, 26 % ; indéterminé, 15 %. Le taux annuel de récurrence d'HICP était de 2,3 % (IC<sub>95</sub> : 1,9-2,7). Il existe une certaine hétérogénéité, car le taux de récurrence d'AVC tout type ou d'HICP est plus élevé dans les études réalisées en population générale que dans les études hospitalières, soulignant l'existence de biais dans ces dernières (7). Le principal facteur de risque de récurrence identifié dans cette revue est la localisation lobaire de l'hémorragie (par rapport aux HICP profondes), avec un risque relatif de 2,2

\* Service de neurologie et unité neurovasculaire, hôpital Sainte-Anne, Paris.

**Tableau 1.** Risque de décès après un AVC en fonction du type de celui-ci dans l'étude *Oxfordshire Community Stroke Project* (1, 4-6).

Type d'AVC	n	Taux de décès (%)			
		7 jours	30 jours	6 mois	1 an
Tous les AVC	675	12	19	27	31
Hémorragie méningée	33	27	46	48	48
HICP	66	40	50	58	62
AVC ischémique	545	5	10	18	23

(4,4 % versus 2,1 % par an). En effet, les hémorragies lobaires sont souvent liées à une angiopathie amyloïde, qui confère un risque élevé de récives hémorragiques, parfois très rapprochées dans le temps (1). De nombreux facteurs potentiellement prédictifs de récive d'HICP, tels que le niveau de pression artérielle ou l'utilisation d'antithrombotiques, n'ont pas été étudiés. De même, la fréquence des différents types de récives (AVC ischémique, HICP) n'a pas été étudiée en fonction de la localisation initiale de l'HICP. Une étude rétrospective récemment publiée et ayant porté sur 243 patients survivants, retournés à domicile et examinés dans 3 centres de neurologie en Hollande entre 1986 et 1995, a trouvé un taux de récive d'HICP comparable (2,1 % par an) (2). Seul un âge supérieur ou égal à 65 ans augmentait le risque de récive.

Des facteurs génétiques sont également susceptibles de modifier le risque de récive. Ainsi, les patients porteurs des allèles  $\epsilon 2$  ou  $\epsilon 4$  de l'apolipoprotéine E (facteur susceptible d'être impliqué dans la survenue de l'angiopathie amyloïde) ont un risque accru de récive d'hémorragie lobaire précoce (9).

### Prévention

En l'absence d'études spécifiques ayant évalué l'efficacité de mesures de prévention, ce sujet n'est généralement pas abordé dans la plupart des revues générales sur les HICP (10, 11). Cependant, les résultats d'études épidémiologiques (10-12), d'essais sur le traitement de l'hypertension artérielle (HTA) (13-16) et d'es-

sais thérapeutiques récents de prévention des AVC (17), permettent de définir quelques grandes mesures de prévention des HICP.

### Contrôle de la pression artérielle

L'HTA est le plus important facteur de risque connu d'AVC (11, 18-20). En prévention primaire, de grands essais thérapeutiques ont démontré que le traitement de l'HTA chez les sujets d'âge moyen ou âgés diminue d'environ 40 % le risque d'AVC (13-16). Cependant, aucun résultat n'est donné sur les HICP, car, dans ces études, les AVC sont considérés dans leur ensemble. Seule l'étude SHEP [traitements de l'étude : chlorthalidone, aténolol, réserpine] (14), rapporte que le traitement de l'HTA systolique chez le sujet âgé diminue de 50 % environ le risque d'AVC hémorragique (RR = 0,52 ; IC<sub>95</sub> : 0,22-1,22). Le résultat n'est pas significatif, mais le nombre d'AVC hémorragiques était très faible. En prévention secondaire, une méta-analyse réalisée à partir des essais dans lesquels des patients avec un antécédent d'AVC avaient été inclus a montré que les traitements hypotenseurs diminuaient le risque de récive d'AVC de 30 % environ [RR = 0,72 ; IC<sub>95</sub> : 0,61-0,85] (21). Mais, puisque ces résultats sont issus des études citées plus haut, il n'y avait pas de données sur les HIC. L'étude PROGRESS, publiée récemment, apporte des résultats très importants sur la prévention des HICP. Dans cette étude, qui a inclus 6 105 patients ayant fait un AVC (ischémique ou hémorragique) ou un AIT, ayant une pression artérielle élevée ou normale au moment de l'inclusion et suivis pendant 4 ans, le traitement combiné perindopril (4 mg) et indapamide (2,5 mg) est associé à une diminution relative de 28 % du risque de récive d'AVC et de 50 % du risque d'HIC [tableau II] (17). Cette réduction du risque d'HIC est de 76 % (55-87) avec la bithérapie (8). La réduction relative du risque d'AVC sous traitement chez les patients ayant eu une HIC au départ (11 % de la population totale) était de 49 % (18-68) pour une baisse moyenne de pression artérielle de 11/4 mmHg (8). D'autres analyses sont en cours pour évaluer l'effet spécifique du traitement sur le risque de récive d'HIC. Cet effet préventif majeur est probablement expliqué par une association plus forte entre HIC et pres-

**Tableau II.** Résultats de l'étude PROGRESS : effet de la réduction de la pression artérielle par le traitement sur la réduction du risque d'AVC en fonction de l'événement qualifiant initial (8).

Événement qualifiant	Nombre d'événements/ nombre total de patients (risque absolu en % à 3,9 ans)		Réduction relative de risque (%) (IC <sub>95</sub> )
	Traitement	Placebo	
AIC	229/2 135 (10,7)	302/2 127 (14,2)	26 (12-38)
HICP	32/306 (10,5)	54/305 (17,7)	49 (18-68)
AIT	33/491 (6,7)	43/490 (8,8)	33 (-36-67)
AVC indéterminé	13/119 (10,9)	21/132 (15,9)	23 (-23-52)
<b>Total</b>	<b>307/3 051 (10,1)</b>	<b>420/3 054 (13,8)</b>	<b>28 (17-38)</b>

sion artérielle. Ainsi, il existe de nombreux arguments pour dire que l'abaissement de la pression artérielle est sans doute, actuellement, le moyen de prévention des AVC le plus efficace après une HICP. Un traitement par péridopril (4 mg) et indapamide (2,5 mg) doit donc être proposé en prévention secondaire des HICP (18).

**Autres facteurs de risque**

Les facteurs de risque des HICP sont moins bien connus que ceux des AVC ischémiques. Le **tableau III** résume les résultats d'une revue systématique récente des études épidémiologiques (cas-témoins et cohortes) (22). Il existe une relation linéaire entre la consommation d'alcool et le risque d'HICP (12). Ainsi, bien que ce lien ne soit pas prouvé, une réduction de la consommation d'alcool est recommandée en prévention des HICP (13). Alors que le tabac est un facteur de risque établi d'AVC ischémique et d'hémorragie méningée, la relation entre consommation de tabac et risque d'HICP est controversée (23). Les deux mécanismes potentiels expliquant une relation entre tabac et HICP sont l'élévation de la pression artérielle et des lésions des petits vaisseaux intracrâniens par le tabac (23). En dehors de l'âge et du sexe masculin, les autres facteurs de risque habituels des AVC ischémiques ne semblent pas être impliqués de façon importante dans les HICP (**tableau III**). Il a été suggéré, dans des études anciennes, que l'hypocholestérolémie augmente le risque d'HICP (24). Cependant, les essais thérapeutiques récents sur les hypocholestérolémiants, en par-

ticulier les statines, n'ont pas montré d'augmentation du risque d'HICP lorsque le taux de cholestérol diminue (25).

En conclusion, faute d'études, il persiste de nombreuses inconnues sur les moyens de prévention des HICP. Même si l'abaissement de la pression artérielle semble constituer le moyen de prévention le plus efficace, il reste à déterminer le niveau de pression artérielle optimal et si ce traitement est efficace, quel que soit le type d'HICP. L'amélioration de la prévention impliquera également des progrès dans la connaissance des mécanismes physiopathologiques des HICP.

**RÉFÉRENCES**

1. Dennis MS. Outcome after brain haemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2003;16(1):9-13.
2. Vermeer SE, Algra A, Franke CL, Koudstaal PJ, Rinkel GJ. Long-term prognosis after recovery from primary intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2002;59:205-9.
3. Vemmos KN, Bots ML, Tsibouris PK et al. Stroke incidence and case fatality in southern Greece: the Arcadia Stroke Registry. *Stroke* 1999;30:363-70.
4. Bamford J, Dennis M, Sandercock P, Burn J, Warlow C. The frequency, causes and timing of death within 30 days of a first stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:824-9.
5. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community: the Oxfordshire Community Stroke Project-1981-1986. 2. Incidence, case fatality rates and overall outcome at one year of cerebral infarction, primary intracerebral and subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:16-22.
6. Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Warlow C. Prognosis of transient ischemic attacks in the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 1990;21:848-53.
7. Bailey RD, Hart RG, Benavente O, Pearce LA. Recurrent brain hemorrhage is more frequent than ischemic stroke after intracranial hemorrhage. *Neurology* 2001;56:773-7.
8. Chapman N, Huxley R, Anderson C et al. Effects of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen on the risk of recurrent stroke according to stroke subtype and medical history. *The PROGRESS Trial. Stroke* 2004;35(1):116-21.
9. O'Donnell HC, Rosand J, Knudsen KA et al. Apolipoprotein E genotype and the risk of recurrent lobar intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2000;342:240-5.
10. Norrving B. Cerebral hemorrhage. In: Ginsberg MDBJ (ed). *Cerebrovascular disease. Oxford Blackwell Sciences, 1998: 1447-3.*
11. Qureshi AI, Tuhirim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2001;344:1450-60.
12. Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, Kinney GL et al. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2003;289:579-88.

**Tableau III.** Facteurs de risque des HICP : résultats d'une revue systématique (22).

Facteurs de risque	Risque relatif (IC <sub>95</sub> )
Âge (par tranche de 10 ans)	1,97 (1,79-2,16)
Sexe masculin	3,73 (3,28-4,25)
Alcool (> 56 g/j)	3,36 (2,21-5,12)
Hypercholestérolémie	1,22 (0,56-2,67)
Tabagisme actif	1,25 (0,94-1,66)
Diabète	1,27 (0,99-1,62)

13. Broderick JP, Adams HP Jr, Barsan W et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1999;30:905-15.
14. Perry HM Jr, Davis BR, Price TR et al. Effect of treating isolated systolic hypertension on the risk of developing various types and subtypes of stroke: the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 2000;284:465-71.
15. Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al. 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.
16. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000;355:865-72.
17. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41.
18. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
19. Eckman MH, Rosand J, Knudsen KA, Singer DE, Greenberg SM. Can patients be anticoagulated after intracerebral hemorrhage? A decision analysis. *Stroke* 2003;34:1710-6.
20. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Prospective Studies Collaboration. Lancet* 2002;360:1903-13.
21. Gueyffier F, Boissel JP, Bouillon F et al. Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke. Gathering the evidence. The INDANA (Individual Data ANalysis of Antihypertensive intervention trials) Project Collaborators. *Stroke* 1997;28:2557-62.
22. Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJE, Algra A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. *Stroke* 2003;34:2060-5.
23. Kurth T, Kase CS, Berger K, Schaefner ES, Buring JE, Gaziano JM. Smoking and the risk of hemorrhagic stroke in men. *Stroke* 2003;34:1151-5.
24. Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 1995;346:1647-53.
25. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360:7-22.

## ■ Complications et traitement des hématomes cérébraux

S. Crozier\*, M. Bruandet\*

### COMPLICATIONS DES HÉMATOMES CÉRÉBRAUX

Le pronostic des hématomes cérébraux (HC) au sein des accidents vasculaires cérébraux (AVC) est souvent sombre. Les HC sont en effet à l'origine de lourdes séquelles neurologiques (seuls 20 % de patients sont indépendants à 6 mois) et d'une mortalité variant de 35 à 52 % selon les études (1). Cette morbi-mortalité est largement influencée par les complications survenant à la phase aiguë : complications générales dues à la gravité neurologique de l'AVC, et complications neurologiques, principalement la récurrence hémorragique, l'hypertension intracrânienne et les crises d'épilepsie.

### Complications générales

Les complications générales liées à l'alitement prolongé du fait du déficit neurologique sont les complications thromboemboliques veineuses : phlébites des membres inférieurs et embolie pulmonaire, lésions cutanées à type d'escarre. Les troubles de la vigilance ou de la motricité oro-pharyngée entraînent des problèmes de déglutition, eux-mêmes responsables d'infections pulmonaires par inhalation. Enfin, le sondage vésical, indiqué en cas de rétention urinaire, peut être à l'origine d'infections urinaires.

### Complications neurologiques

Les principales causes d'aggravation neurologique aiguë sont le "resaignement", à l'origine d'une majoration de l'HC, l'hypertension intracrânienne et l'hydrocéphalie.

**L'augmentation de volume de l'hématome**, notamment au cours des toutes premières heures, est fréquente : en effet, près de 40 % des patients présentent sur des scanners cérébraux successifs une augmentation de plus d'un tiers du volume de leur HC dans les trois premières heures (2). Cette récurrence ou poursuite

\* Service des urgences cérébrovasculaires, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris.