

Diminution rapide de la pression artérielle chez des patients présentant une hémorragie cérébrale aiguë

(Article traduit et modifié d'après N Engl J Med 2013;368:2355-65).

L'hémorragie cérébrale aiguë est la forme d'accident vasculaire cérébral la plus difficile à traiter. Elle survient chez plus d'1 million d'individus dans le monde chaque année et son pronostic est déterminé par le volume et la croissance de l'hématome. La pression artérielle s'élève souvent après hémorragie cérébrale, atteint fréquemment des niveaux très élevés, elle est un facteur pronostique péjoratif. A la suite des résultats de l'étude pilote INTERACT1 (Essai de diminution intensive de la pression artérielle dans l'hémorragie cérébrale aiguë), nous avons réalisé l'étude INTERACT2 pour évaluer la sécurité et l'efficacité d'une diminution précoce et intensive de la pression artérielle chez les patients après une hémorragie cérébrale.

Méthodes

Schéma de l'essai

INTERACT2 était un essai international, multicentrique, prospectif, randomisé, avec attribution des traitements en ouvert et mesure en aveugle des critères d'efficacité. Les détails du protocole ont été publiés ailleurs. En bref, nous avons comparé deux stratégies chez des patients qui avaient une pression artérielle systolique (PAS) comprise entre 150 et 220 mm Hg et qui n'avaient ni indication formelle ni contre-indication à un traitement antihypertenseur pouvant être débuté dans les 6 heures suivant le début de l'hémorragie cérébrale. La première stratégie visait une pression artérielle au cours de la première heure plus basse que dans la deuxième stratégie qui est la stratégie recommandée par les recommandations actuelles. Le diagnostic d'hémorragie cérébrale était confirmé par scanner ou IRM. Les patients étaient exclus si l'hémorragie cérébrale était due à une cause structurale, en cas de coma profond (score de Glasgow compris entre 3 et 5 inclus), en cas d'hématome massif avec mauvais pronostic, ou si une chirurgie de drainage précoce était envisagée.

Le consentement éclairé écrit était obtenu de chaque patient ou de son représentant légal avant la randomisation ou le plus tôt possible après.

Les investigateurs entraient les caractéristiques initiales des patients dans une base de données sécurisée connectée à un système de randomisation. Les caractéristiques étaient contrôlées pour vérifier que le patient pouvait être inclus. Puis le

système assignait au patient une des deux stratégies (diminution intensive de la PA ou gestion de la PA selon les recommandations actuelles), en utilisant une procédure de minimisation pour s'assurer que les deux groupes étaient bien comparables initialement pour le pays d'origine, l'hôpital d'origine et le délai depuis le début de l'hémorragie cérébrale (≤ 4 heures ou > 4 heures). Chez les patients du groupe « traitement intensif », un traitement antihypertenseur par voie intraveineuse ou orale utilisant les médicaments disponibles localement était mis en route avec l'objectif d'abaisser la PAS à moins de 140 mm Hg dans l'heure suivant la randomisation et de maintenir cet objectif dans les 7 jours suivants. Chez les patients du groupe « traitement standard », c'est-à-dire traité selon les recommandations actuelles, le traitement antihypertenseur était mis en route si la PAS dépassait 180 mm Hg. Après la phase initiale, au long cours, la cible de pression artérielle était inférieure à 140 mm Hg, en utilisant de préférence une association de diurétique et d'inhibiteur du système rénine-angiotensine, en l'absence d'indication spécifique d'un autre traitement antihypertenseur.

Evaluation

La gravité de l'AVC était mesurée en utilisant le score GCS (Glasgow Coma Scale score de 3 à 15, les scores élevés indiquent un meilleur état neurologique) et le score NIHSS (National Institute Health Stroke Score de 0 à 42, les scores les plus élevés indiquant un déficit sévère), lors de l'évaluation initiale, puis à 24 h et à 7 jours (ou au moment de la sortie si elle survenait avant le 7ème jour). Tous les patients avaient un scanner ou une IRM cérébrale initialement, qui était répété à 24 ± 3 heures dans un sous-groupe de patients de centres où cette imagerie de contrôle faisait partie des pratiques habituelles.

Les patients participant à l'essai étaient suivis soit en consultation soit au téléphone à 28 jours et à 90 jours par une équipe locale ne sachant pas à quel groupe ils appartenaient. Les patients participant à l'étude qui n'ont pas reçu le traitement attribué ou qui n'ont pas bien suivi le protocole ont été suivis comme les autres patients selon le principe de l'intention de traiter.

Mesures

Le critère principal d'évaluation était la proportion de participants avec un mauvais pronostic défini par la mort ou un handicap majeur. Le handicap majeur était défini par un score de 3 à 5 sur l'échelle modifiée de Rankin, 90 jours après la randomisation. Les scores de l'échelle de Rankin modifiée vont de 0 à 6, un score de 5 correspondant à un handicap majeur (état grabataire ou incontinence) et un score de 6 indiquant le décès. Le principal critère secondaire était l'évaluation des capacités fonctionnelles selon l'échelle de Rankin modifiée. Les autres critères secondaires étaient la mortalité toute cause et la mortalité cause par cause, les patients étant classés localement par un comité d'experts indépendants ; la qualité de vie mesurée par le questionnaire EQ-5D à 5 dimensions (mobilité, autonomie de soins, activités ordinaires, douleur ou gêne et anxiété ou dépression) ; la durée de l'hospitalisation initiale ; la résidence dans un établissement de soins à 90 jours ; un mauvais pronostic à 7 jours et à 28 jours ; la survenue d'événements indésirables graves.

Les critères de sécurité de première importance étaient la dégradation neurologique précoce définie avec les scores NIHSS ou GCS et les épisodes d'hypotension sévère qui nécessitaient soit un remplissage vasculaire soit l'utilisation d'agents vasopresseurs. La variation de volume de l'hématome a été mesurée dans un sous-groupe de patients qui avaient bénéficié d'une imagerie de contrôle.

L'étude était approuvée par les comités d'éthique de chaque centre participant. Elle n'avait pas de soutien financier de l'industrie.

Analyse statistique

Nous avons estimé qu'avec un échantillon de 2800 patients l'étude avait une puissance d'au moins 90% pour détecter une réduction relative de 14% du critère principal, le critère principal passant de 50% dans le groupe « traitement standard » à 43% dans le groupe « traitement intensif », en faisant l'hypothèse d'une différence de 13 mm Hg entre les deux groupes, une proportion de non-observance du traitement de 10% et une proportion de perdus de vue de 3% , avec une erreur de type I de 5% et en utilisant un test en situation bilatérale. Les scores sur l'échelle de Rankin ont été comparés en utilisant un modèle de régression logistique pour tous les niveaux de l'échelle. Les données ont été analysées, en intention de traiter, avec le logiciel SAS. L'analyse initiale de l'effet du traitement sur le critère principal n'était pas ajustée. Elle était présentée sous la forme d'un odds ratio, avec son intervalle de confiance à 95%, et a été réalisée en utilisant un test du chi² en situation bilatérale. Pour des analyses de sensibilité, le critère principal a été analysé après ajustement sur les strates de randomisation et sur les paramètres initiaux connus comme pronostiques : âge, région, score NIHSS, délai entre le début de l'hémorragie cérébrale et la randomisation, volume et localisation de l'hématome, présence ou absence d'hémorragie intra ventriculaire. Les effets du traitement sur les changements de volume de l'hématome ont été analysés par analyse de covariance. Le seuil de signification retenu pour toutes les analyses était $P < 0,048$, compte-tenu de la réalisation de 2 analyses intermédiaires utilisant la règle de Haybitte-Peto sur l'efficacité pour arrêter l'essai.

Résultats

Population d'étude

D'octobre 2008 à août 2012, un total de 2839 participants (âge moyen 63,5 ans ; 62,9% d'hommes) a été enrôlé dans 144 hôpitaux de 21 pays ; 1403 participants ont été assignés par tirage au sort pour recevoir un traitement intensif précoce pour abaisser leur pression artérielle, et 1436 ont été assignés pour recevoir le

traitement actuellement recommandé. Les caractéristiques de base étaient réparties de façon comparable entre les deux groupes (tableau 1). Le critère de jugement principal a été déterminé pour 1382 participants (98,5%) dans le groupe recevant un traitement intensif et pour 1412 (98,3%) dans le groupe recevant le traitement standard.

Tableau 1. Caractéristiques des Participants au début de l'étude.

Caractéristique	Traitement Intensif Pour diminuer la Pression artérielle (N = 1399)	Diminution de la Pression artérielle Selon les Recommandations (N = 1430)
Caractéristique		
Temps entre l'apparition de l'hémorragie et le tirage au sort — heures		
Médiane	3,7	3,7
1 ^{er} -3 ^{ème} quartiles	2,8–4,8	2,9–4,7
Âge — années	63,0±13,1	64,1±12,6
Hommes — n (%)	898 (64,2)	882 (61,7)
Recrutés en Chine — n (%)	947 (67,7)	973 (68,0)
Pression artérielle — mm Hg		
Systolique	179±17	179±17
Diastolique	101±15	101±15
Score NIHSS †		
Médiane	10	11
1 ^{er} -3 ^{ème} quartiles	6–15	6–16
GCS score‡		
Médiane	14	14
1 ^{er} -3 ^{ème} quartiles	12–15	12–15
Hypertension connue — n/total (%)	1012/1398 (72,4)	1036/1428 (72,5)
Traitement par antihypertenseurs en cours — n/total (%)	627/1398 (44,8)	647/1428 (45,3)
Antécédent d'hémorragie cérébrale — n/total (%)	115/1398 (8,2)	114/1428 (8,0)
Antécédent d'accident ischémique cérébral ou accident cérébral		
De nature non spécifiée — n/total (%)	157/1398 (11,2)	166/1428 (11,6)
Antécédent d'accident coronaire — n/total (%)	39/1398 (2,8)	42/1428 (2,9)
Diabète — n/total (%)	155/1398 (11,1)	150/1428 (10,5)
Traitement anticoagulant par warfarine — n/total (%)	50/1398 (3,6)	31/1428 (2,2)
Traitement par aspirine ou autre antiagrégant plaquettaire — n/total (%)	123/1398 (8,8)	142/1428 (9,9)
Volume initial de l'hématome — ml		
Médiane	11	11
1 ^{er} -3 ^{ème} quartiles	6–19	6–20
Localisation profonde de l'hématome — n/total (%) §	1084/1294 (83,8)	1098/1319 (83,2)
Hématome de l'hémisphère gauche — n/total (%)	644/1294 (49,8)	669/1319 (50,7)
Extension Intra ventriculaire de l'hémorragie — n/total (%)	371/1294 (28,7)	369/1319 (28,0)

Il n'y avait aucune de différence significative entre les groupes concernant les caractéristiques énumérées ci-dessus.

† Les scores sur l'échelle s'étalent de 0 (état neurologique normal) à 42 (coma avec tétraplégie).

‡ Les notes sur l'échelle de Glasgow (GCS) vont de 15 (pleine conscience) à 3 (coma profond).

§ La localisation profonde de l'hématome se réfère à l'emplacement dans les noyaux gris centraux ou le thalamus.

Tableau 2. Traitements des Patients avec Hémorragie cérébrale.

Variable	Traitement Intensif Pour diminuer la Pression artérielle (N = 1399)	Diminution de la Pression artérielle Selon les Recommandations (N = 1430)	p
Temps entre l'apparition de l'hémorragie et le début du traitement — heures			<0,001
Médiane	4,0	4,5	
1 ^{er} -3 ^{ème} quartiles	2,9–5,1	3,0–7,0	
Temps entre le tirage au sort et le début du traitement — heures			<0,001
Médiane	0,1	0,3	
1 ^{er} -3 ^{ème} quartiles	0,0–0,39	0,0–2,8	
Traitement antihypertenseur pendant les 24 premières heures — n (%)			
Traitement intraveineux	1260 (90,1)	613 (42,9)	<0,001
Usage d'un unique médicament en intraveineux	849 (60,7)	421 (29,4)	<0,001
Type de médicament Intraveineux utilisé			
Alpha bloquant, comme l'urapidil	454 (32,5)	191 (13,4)	
Inhibiteurs calciques, comme la nicardipine ou la nimodipine	227 (16,2)	122 (8,5)	
Association d'alpha- et bêta-bloquant, comme le labétalol	202 (14,4)	83 (5,8)	
Trinitrine	209 (14,9)	59 (4,1)	
Diurétiques comme le furosémide	174 (12,4)	94 (6,6)	
Nitroprussiate de sodium	169 (12,1)	28 (2,0)	
Hydralazine	82 (5,9)	50 (3,5)	
Autres	85 (6,1)	44 (3,1)	
Traitement médical et chirurgical durant les 7 premiers jours — n/total (%)			
Intubation	96/1379 (7,0)	93/1400 (6,6)	0,74
Admission en soins intensifs	532/1379 (38,6)	529/1400 (37,8)	0,67
Traitement prophylactique des thromboses veineuses profondes	306/1379 (22,2)	304/1400 (21,7)	0,76
Bas de contention	147/1379 (10,7)	146/1400 (10,4)	0,84
Héparine sous cutanée	248/1379 (18,0)	245/1400 (17,5)	0,74
Utilisation de mannitol intraveineux	855/1379 (62,0)	864/1400 (61,7)	0,88
Traitement hémostatique *	57/1379 (4,1)	40/1400 (2,9)	0,07
Interventions chirurgicales	77/1379 (5,6)	77/1400 (5,5)	0,92
Évacuation ou décompression de l'hématome	43/1379 (3,1)	38/1400 (2,7)	0,53
Insertion d'un drain ventriculaire	41/1379 (3,0)	44/1400 (3,1)	0,80
Décision d'arrêt de tous les traitements	75/1379 (5,4)	46/1400 (3,3)	0,005

* Le traitement hémostatique incluait l'utilisation de plasma frais congelé, de vitamine K ou de facteur VIIa recombinant.

Traitements abaissant la pression artérielle et pression artérielle obtenue

Comme montré dans le tableau 2, la médiane de temps depuis la survenue de l'hémorragie cérébrale jusqu'à l'initiation du traitement intraveineux était plus courte dans le groupe avec traitement intensif que dans le groupe avec traitement standard (4,0 heures (étendue interquartile, 2,9 à 5,1) contre 4,5 heures (étendue interquartile 3,0 à 7,0), $p < 0,001$) ; le temps médian entre la randomisation et l'initiation du traitement a été aussi plus court dans le groupe avec traitement intensif (6 minutes (étendue interquartile 0 à 39) contre 19 minutes (étendue interquartile 0 à 167)). De plus nombreux patients dans le groupe avec traitement intensif que dans le groupe avec traitement standard ont reçu deux produits ou plus en intraveineux pour faire baisser leur pression artérielle (26,6% contre 8,1%, $p < 0,001$). La

pression systolique moyenne différait significativement entre les deux groupes depuis 15 minutes jusqu'au septième jour après randomisation ; à 1 heure, la pression systolique moyenne était de 150 mm Hg dans le groupe avec traitement intensif (avec 462 patients (34,4%) atteignant une pression artérielle < 140 mm Hg) à comparer avec 164 mm Hg dans le groupe avec traitement standard (différence de 14 mm Hg, $p < 0,001$). Comme montré au tableau 2, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes, en ce qui concerne les autres aspects de la prise en charge médicale durant les 7 jours suivant la randomisation. Cependant la décision d'arrêt du traitement actif et des soins a été observée en plus grand nombre dans le groupe traitement intensif par rapport au groupe recevant le traitement standard (75 participants (5,4%) contre 46 participants (3,3%), $p = 0,005$).

Evolution clinique et effets indésirables graves.

A 90 jours, 719 des participants (52%) dans le groupe traitement intensif, comparés à 785 (55,6%) dans le groupe traitement standard, avaient une évolution défavorable (odds ratio avec le traitement intensif 0,87 ; intervalle de confiance (CI) 0,75 à 1,01 ; p= 0,06) (tableau 3). L'analyse ordinale montrait un décalage favorable dans la distribution des scores sur l'échelle modifiée de Rankin en faveur du traitement hypotenseur intensif (Odds ratio global pour une amélioration du score de Rankin modifié, 0,87 ; IC 95%, 0,77 à 1,00 ; p=0,04 (tableau 3). Les analyses ajustées ont montré une cohérence dans l'effet du traitement en ce qui concerne les critères primitifs et secondaires, dans des modèles de régression logistique incluant les variables pronostiques et les différents seuils sur l'échelle de Rankin modifiée.

Dans l'évaluation des cinq domaines de qualité de vie par l'EQ-5D, les participants du groupe de traitement intensif ont rapporté moins de problèmes et un score de qualité de vie globale liée à la santé à 90 jours significativement meilleur que celui du groupe avec traitement standard (moyenne (\pm écart-type) $0,60\pm 0,39$ vs $0,55\pm 0,40$; p=0,002 (tableau 3).

Le taux de décès toutes causes était identique dans le groupe traitement intensif et le groupe traitement standard (11,9% et 12% respectivement) (tableau 3), de même que le pourcentage de ces décès attribués à l'effet direct des hémorragies cérébrales (respectivement 61,4% et 65,3%). Les effets de la baisse intensive de la pression artérielle étaient cohérents parmi tous les sous-groupes déterminés préalablement (fig. 1). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes sur les autres critères étudiés. Le nombre d'effets secondaires sérieux, comprenant des épisodes d'hypotension sévère (qui sont survenus chez moins de 1% des participants) étaient aussi équilibrés entre les deux groupes (tableau 3).

Résultats concernant les hématomes

491 des 1399 patients du groupe traitement intensif et 473 des 1430 patients du groupe traitement standard ont eu des imageries répétées du cerveau à la recherche d'une différence de croissance de l'hématome à 24 heures. Les volumes moyens des hématomes dans les deux groupes étaient de $15,7\pm 15,7$ ml et $15,1\pm 14,9$ ml, respectivement au départ, et de $18,2\pm 19,1$ ml et $20,6\pm 24,9$ ml, respectivement à 24h. La différence dans la progression de l'hématome dans

les 24 premières heures, n'était pas significative (différence relative de 4,5% (IC 95% = - 3,1 à 12,7 ; p=0,27) et différence absolue de 1,4 ml (IC 95% = - 0,6 à 3,4 ; p=0,18), après ajustement pour les variables pronostiques).

Discussion

Dans cette étude concernant des patients ayant une hémorragie intracrânienne, l'abaissement précoce et intensif de la pression sanguine, comparé au maintien d'une pression artérielle selon les recommandations actuelles, n'a pas permis une réduction significative du taux de décès ou de séquelles majeures, utilisé comme critère de jugement principal. Cependant l'analyse ordinale du critère de jugement principal, dans laquelle la puissance statistique pour évaluer les fonctions physiques est augmentée, trouve des résultats fonctionnels meilleurs chez les patients recevant un traitement hypotenseur intensif par rapport à ceux qui ont reçu le traitement préconisé.

Plus encore, les patients qui ont reçu le traitement intensif, avaient une meilleure santé physique et psychologique. Ces résultats sont en accord avec les constatations épidémiologiques, associant mauvaise évolution et pression artérielle élevée chez les patients avec hémorragie intra cérébrale. Ils indiquent également, qu'une baisse précoce et intensive de la pression artérielle dans cette population est sans danger.

Quels que soient les sous-groupes étudiés, y compris le lieu de vie (Chine versus ailleurs), les résultats restaient homogènes. Il n'y avait pas non plus de modification significative de l'effet du traitement dans aucun sous-groupe prédéterminé, pas plus que selon la localisation géographique (Chine versus ailleurs). Il n'y avait pas non plus de modification significative en rapport avec des antécédents d'hypertension. Ce fait est à noter, car il a été postulé que les patients qui ont une hypertension artérielle ont un décalage vers le haut de leur niveau d'autorégulation cérébrale et en conséquence un risque accru d'ischémie cérébrale liée à la baisse intensive de la pression sanguine. D'ailleurs, si l'on tient compte de la nature critique ainsi que de l'évolution rapide du saignement dans le cerveau, un fait surprenant a été l'absence de différence significative de l'effet du traitement entre les patients qui ont été tirés au sort précocement (dans les quatre heures suivant l'hémorragie cérébrale) et ceux qui ont été tirés au sort plus tardivement. Ceci pourrait être lié soit à la puissance limitée de l'analyse en sous- groupes, soit

à une véritable indépendance de l'effet par rapport au moment de l'initiation du traitement. Comme la diminution intensive de la pression artérielle ne semblait pas avoir d'effet clair sur la réduction de croissance de l'hématome, connu comme facteur important de décès précoce, on pourrait imaginer d'autres mécanismes jouant un rôle, comme une neuro-protection ou une réduction de l'œdème, ce qui pourrait permettre une amélioration du pronostic

Cette étude comporte plusieurs points forts, incluant un échantillon large, une randomisation centralisée, et des taux élevés d'observance et de suivi du traitement. Le recueil des effets indésirables graves, comprenant l'hypotension, permettait d'assurer que n'importe quel effet indésirable était détecté et quantifié de façon certaine. De plus, la diversité des médicaments utilisés et l'éventail des centres augmentent la possibilité de généralisation des résultats.

Certaines limitations peuvent aussi être notées. La diversité des médicaments administrés et leurs prescriptions en ouvert peuvent avoir été facteurs de confusion. Deuxièmement, bien que l'on ait utilisé des échelles validées et des critères objectifs, certains biais peuvent avoir été

introduits dans l'évaluation des résultats-clés. Troisièmement, les différences de pression artérielle atteintes entre les deux groupes ont pu être atténuées par l'utilisation d'un groupe témoin avec un comparateur actif ainsi que l'utilisation concomitante d'agents additionnels ayant des propriétés hypotensives (par exemple le mannitol) ou des propriétés hémostatiques (par exemple le facteur tissulaire recombinant VIIa) ; s'il en est ainsi, cependant, l'ampleur de l'effet d'un traitement hypotenseur intensif précoce pourrait être plus importante dans des stratégies où seulement des pressions artérielles très élevées seraient traitées à la phase initiale de l'accident.

En résumé, l'abaissement intensif précoce de la pression artérielle n'a pas entraîné de diminution significative du taux de décès ou d'invalidité majeure, mais l'analyse ordinale des scores sur l'échelle modifiée de Rankin peut suggérer que le traitement intensif améliore le résultat fonctionnel. L'abaissement intensif de la pression artérielle n'était pas associé à une augmentation du taux de décès ou d'effets indésirables graves.

Tableau 3. Critères de jugement principal, secondaires, et de sécurité à J90. *

Variables	Traitement Intensif Pour diminuer la Pression artérielle	Diminution de la Pression artérielle Selon les Recommandations	Odds Ratio	p
	(N = 1399)	(N = 1430)	(95% CI)	
Critère de jugement principal : décès ou handicap majeur — n/total (%) †	719/1382 (52,0)	785/1412 (55,6)	0,87 (0,75–1,01)	0,06
Critères de jugement secondaires				
Score à l'échelle de Rankin modifiée — n/total (%) ‡			0,87 (0,77–1,00)	0,04
0 : Aucun symptôme	112/1382 (8,1)	107/1412 (7,6)		
1 : Pas de handicap malgré la présence de symptômes	292/1382 (21,1)	254/1412 (18,0)		
2 : Handicap léger	259/1382 (18,7)	266/1412 (18,8)		
3 : Handicap modéré requérant des aides	220/1382 (15,9)	234/1412 (16,6)		
4 : Handicap modéré à sévère, requérant une assistance pour la réalisation des activités de la vie quotidienne	250/1382 (18,1)	268/1412 (19,0)		
5 : Handicap sévère, alité ou incontinent	83/1382 (6,0)	113/1412 (8,0)		
6 : Décès dans les 90 jours	166/1382 (12,0)	170/1412 (12,0)		
Décès — n/total (%)	166/1394 (11,9)	170/1421 (12,0)	0,99 (0,79–1,25)	0,96
Qualité de vie liée à la santé §				
Problèmes de mobilité — n/total (%)	767/1203 (63,8)	821/1231 (66,7)	0,88 (0,74–1,04)	0,13
Problèmes de soins personnels — n/total (%)	563/1202 (46,8)	635/1230 (51,6)	0,83 (0,70–0,97)	0,02
Problèmes dans les activités courantes — n/total (%)	731/1203 (60,8)	814/1231 (66,1)	0,79 (0,67–0,94)	0,006
Problèmes de douleur ou d'inconfort — n/total (%)	477/1197 (39,8)	552/1227 (45,0)	0,81 (0,69–0,95)	0,01
Problèmes d'anxiété ou de dépression — n/total (%)	406/1192 (34,1)	463/1220 (38,0)	0,84 (0,72–1,00)	0,05
Score de santé globale	0,60±0,39	0,55±0,40		0,002
Vivant en institution de soins — n/total (%)	108/1222 (8,8)	114/1248 (9,1)	0,96 (0,73–1,27)	0,80
Durée de l'hospitalisation initiale — jours				0,43
Médiane	20	19		
1 ^{er} -3 ^{ème} quartiles	12–35	11–33		
Événements de sécurité — n/total (%)				
Détérioration neurologique dans les 24 premières heures ¶	198/1369 (14,5)	211/1395 (15,1)	0,95 (0,77–1,17)	0,62
Événements indésirables graves non fatals ☒	326/1399 (23,3)	338/1430 (23,6)		0,92
Détérioration neurologique liée à l'hémorragie cérébrale **	47/1399 (3,4)	55/1430 (3,8)		0,49
Récidive de l'hémorragie cérébrale	4/1399 (0,3)	4/1430 (0,3)		
Accident ischémique cérébral ou accident cérébral non spécifié	8/1399 (0,6)	8/1430 (0,6)		
Accident coronarien aigu	5/1399 (0,4)	5/1430 (0,3)		
Autres maladies cardiovasculaires	22/1399 (1,6)	26/1430 (1,8)		
Autres maladies non cardiovasculaires	160/1399 (11,4)	152/1430 (10,6)		0,49
Hypotension sévère ††	7/1399 (0,5)	8/1430 (0,6)		

* Les valeurs séparées par ± sont des moyennes ± écart-type. Les Odds Ratio sont bruts (non ajustés).

† L'échelle Rankin modifiée évalue le handicap et le fonctionnement global ; les scores vont de 0 (aucun symptôme) à 6 (décès), le critère de jugement principal « décès ou invalidité grave » a été évalué par un score sur l'échelle de Rankin modifié compris entre 3 et 6 à 90 jours.

‡ La différence entre les groupes dans les scores dans tous les sept niveaux de l'échelle Rankin modifiée a été déterminée à l'aide d'une analyse par régression logistique des données ordinales.

§ Les réponses possibles dans chaque domaine étaient « pas de problèmes », « des problèmes modérés » ou « problèmes extrêmes » ; Pour ces analyses, les deux derniers niveaux ont été combinés comme « problèmes ». Le score global de l'état de santé a été calculé en utilisant les normes de la population définies au Royaume-Uni.

¶ La détérioration neurologique a été définie comme une augmentation à 24 heures, de 4 points ou plus par rapport au départ, sur la National Institutes of Health Stroke Scale, ou bien une baisse de 2 points ou plus sur l'échelle de Glasgow.

☒ Les événements indésirables graves non mortels comprenaient les événements menaçant la vie, l'hospitalisation ou la prolongation d'une hospitalisation en cours, ou les événements ayant entraîné un handicap, ou une intervention médicale ou chirurgicale ; un patient peut avoir présenté plus d'un événement.

** Cette catégorie inclut une détérioration neurologique déclarée par le clinicien, chez un patient avec un effet de masse cérébrale ou une extension de l'hématome.

†† L'hypotension sévère a été définie comme une hypotension avec des conséquences cliniques (y compris l'insuffisance rénale aiguë) qui ont nécessité une prise en charge avec un remplissage intraveineux, des vasopresseurs, ou l'hémodialyse.

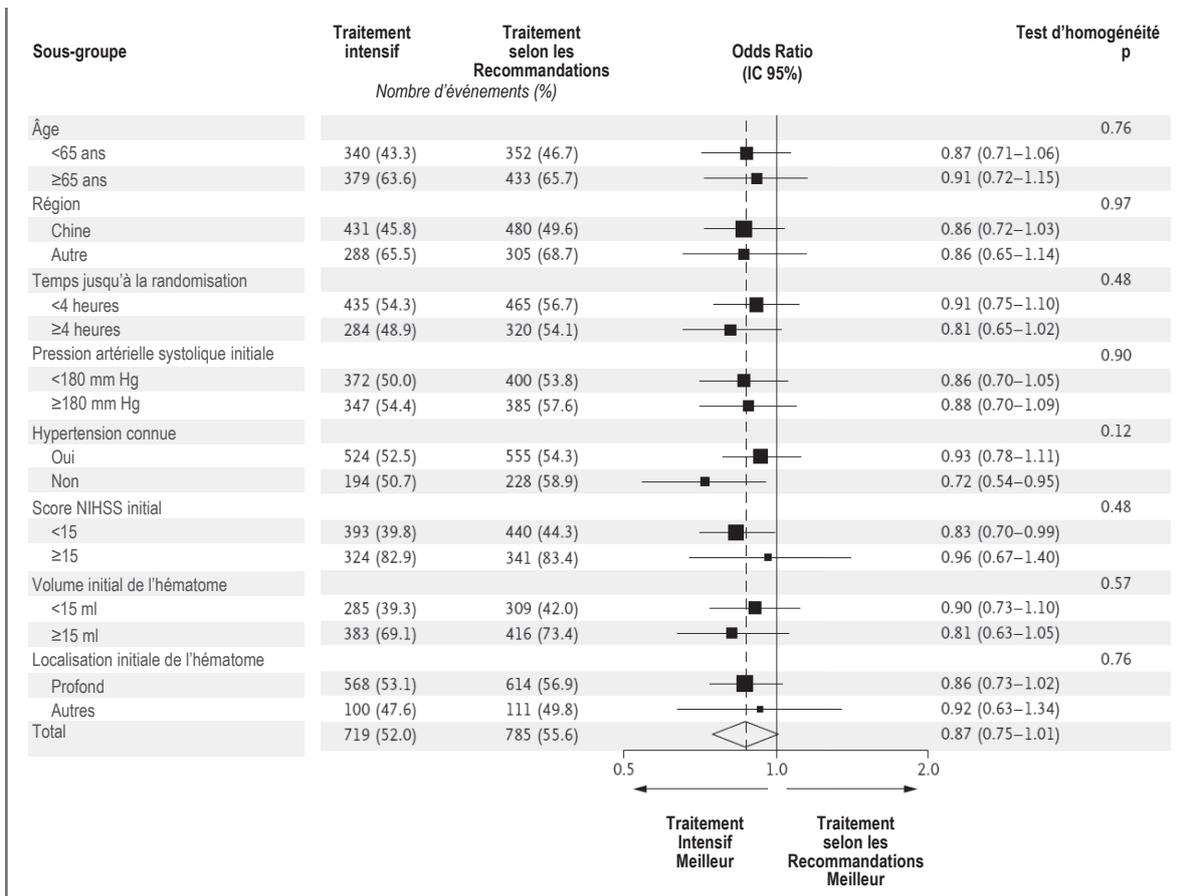


Figure 1. Effet du traitement intensif précoce d'abaissement de la pression artérielle sur le critère de jugement principal, en fonction des sous-groupes prédéfinis.

Le critère de jugement principal de l'étude était le décès ou l'invalidité majeure à 90 jours, définie comme un score de 3 à 6 sur l'échelle de Rankin modifiée (dans laquelle un score de 0 indique l'absence de symptômes, un score de 5 indique un handicap grave et un score de 6 indique le décès). Chaque pourcentage est sur la base du nombre de personnes dans ce sous-groupe. Les carrés noirs représentent des estimations ponctuelles (et l'aire du carré est proportionnelle au nombre d'événements). Les lignes horizontales représentent les intervalles de confiance à 95%. Le losange intègre l'estimation ponctuelle, représentée par la ligne verticale en pointillés, ainsi que les intervalles de confiance à 95%, de l'effet global au sein des catégories. Les scores de la National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) vont de 0 (état neurologique normal) à 42 (coma avec tétraplégie).

Pour cette figure, le séparateur décimal est resté le point, originellement utilisé en anglais.

Etude financée par le National Health and Medical Research Council d'Australie.

Numéro d'enregistrement d'INTERACT2 dans ClinicalTrials.gov : NCT0071607

Résumé

Rédigez un résumé en 254 mots maximum y compris les mots : Contexte, Méthodes, Résultats, Conclusion.

Questions

Question 1 :

Définissez le type d'étude effectuée, par ses cinq caractéristiques les plus importantes.

Question 2 :

Pourquoi l'analyse du critère principal a-t-elle été faite en situation bilatérale ?

Question 3 :

Quel est l'intérêt d'avoir pratiqué deux analyses intermédiaires ? Pourquoi le seuil de signification retenu pour l'analyse principale est-il de 0,048 ?

Question 4 :

Aurait-on pu réaliser une étude préliminaire, construite sur les mêmes bases, avec les mêmes objectifs, sur une population de taille plus réduite, afin d'obtenir des résultats plus rapides ? Justifiez votre réponse.

Question 5 :

Quel est le critère de jugement principal choisi par les auteurs ? Est-il adapté à la question posée ? Justifiez votre réponse.

Question 6 :

La minimisation utilisée dans cette étude est une méthode d'allocation du traitement. Pourquoi avoir choisi les critères « pays d'origine, hôpital d'origine, et délai depuis le début de l'hémorragie cérébrale » comme bases pour cette minimisation ?

Question 7 :

Seulement 34,4% des patients du groupe traitement intensif ont atteint la cible de pression artérielle, quelles en sont les conséquences potentielles sur les résultats et les conclusions de l'étude ?

Question 8 :

Comment interprétez-vous les conséquences des antécédents d'hypertension connue sur l'intérêt ou non d'un traitement antihypertenseur intensif (cf. figure 1) ?

Question 9 :

Pourquoi avoir utilisé une échelle « de qualité de vie liée à la santé », comme critère de jugement secondaire, dans cette étude ?

Question 10 :

Au vu de cette étude, pensez-vous qu'il faudrait modifier les recommandations en vigueur sur la stratégie de la prise en charge des pressions artérielle élevées à la phase aiguë de l'AVC hémorragique ? Justifiez.